

日本癌學會及財團法人癌研究會發行

癌

“GANN”

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER
RESEARCH

Founded by K. YAMAGIWA and Continued by M. NAGAYO

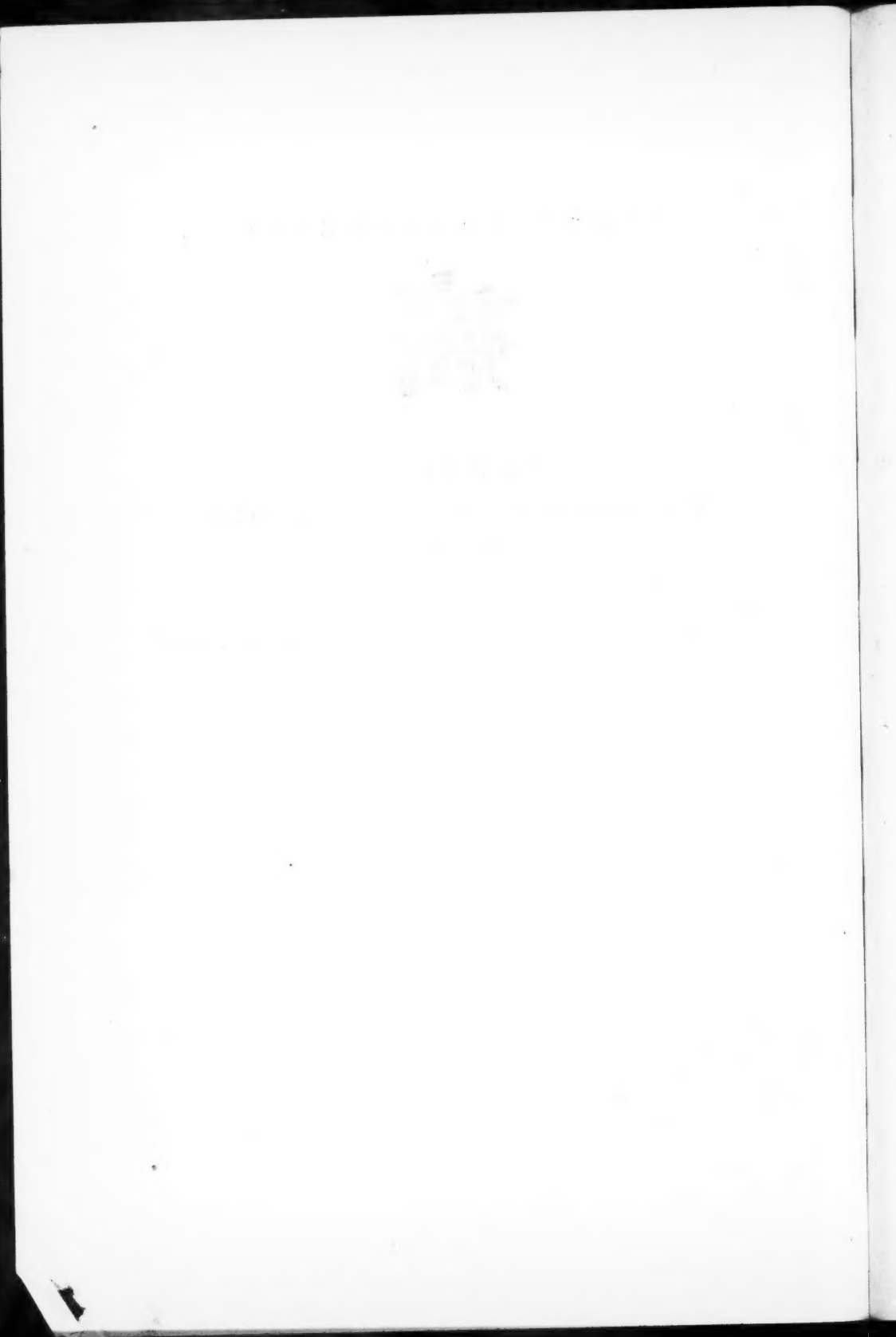
Vol. 38 Nos. 4 & 5

October 1944

Published Bi-Monthly By
THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION AND
THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

癌

GANN



目 次 CONTENTS

17. 永田二郎 m-Toluyldiamin 長期投與の實驗病理學的研究(發癌性アゾ化合物作用様式の分析), 第5編. 連續經口投與時のマウス肝變化竝にマウス及ラッテ間の肝變化の比較 (圖版 XVIII) 351
JIRO NAGATA: Experimentelle pathologische Untersuchungen über die lang-dauernde m-Toluyldiamin-Verabreichung. (5. Mitt.)
18. 永田二郎 m-Toluyldiamin 長期投與の實驗病理學的研究(發癌性アゾ化合物作用様式の分析), 第6編. m-T 連續經口投與時のマウス肝細胞に於ける核封入體に就て (圖版 XIX) 358
JIRO NAGATA: Experimentelle pathologische Untersuchungen über die lang-dauernde m-Toluyldiamin-Verabreichung. (6. Mitt.)
19. 橋田雅人 胎兒移植に際する各種發癌劑の影響に関する研究, 第1編. 移植後10日迄の觀察成績 (圖版 XX) 363
MASATO HASHIDA: Einfluss karzinogener Substanzen auf übertragenes Embryonalgewebe. (I. Mitt.)
20. 橋田雅人 胎兒移植に際する各種發癌劑の影響に関する研究, 第2編. 移植後長期間觀察成績 (圖版 XXI-XXV) 372
MASATO HASHIDA: Einfluss karzinogener Substanzen auf übertragenes Embryonalgewebe. (II. Mitt.)
21. KATUHIKO IKEDA: Ein Fall von Haemangiom der Brustdrüse. 386
池田勝彦 乳腺血管腫の1例
22. 祖父江勘文 藥物による腫瘍成長抑制制度の判定法に就て (Chinin 誘導體に可移植性腫瘍(其3)) 388
NORIBUMI SOFUE: On the Standardization of the Inhibiting Effect of Drugs on the Growth Rate of Tumors. (Quinine Derivatives and Transplantable Tumor. III)
23. 祖父江勘文 Azo-apochinin 誘導體の藤繩系白鼠肉腫に對する抑制作用に就て (Chinin 誘導體に可移植性腫瘍(其4)) (圖版 XXVI) 392
NORIBUMI SOFUE: On the Inhibitory Effect of Azo-Apoquinine derivatives upon the Growth Rate of Fujinawa's Rat Sarcoma. (Quinine Derivatives and Transplantable Tumor. IV)
24. 八木日出雄 子宮頸癌の治療成績299例(昭和9~12年)の持續治療率に就て 403
HIDEO YAGI: Fünfjährige Dauerresultate der Behandlung des Carcinoma colli uteri einer Statistik von 299 Fällen (1934~1937) nach.
25. WARO NAKAHARA and FUMIKO FUKUOKA: Action *in vitro* on Catalase of Dimethylaminoazobenzol and Its Non-carcinogenic Decom-

- position Products, Dimethyl-p-phenylenediamine and Aniline..... 408
 中原和郎 福田文子} バタイエロー及びその非癌原性分解産物のカタラーゼに對する作用、
 26. 相野田芳教 岡高 裕} 乳腺に於ける癌結核併發例 2 例に就て(圖版 XXVII-XXVIII) 410
 YOSHINORI AINOTA and HIROSHI TAKAOKA: Über zwei Fälle von Koexistenz einer Karzinoms und einer Tuberkulose in derselben Mamma.
 27. 祖父江勘文 腫瘍嗜好性の機構に就て。染色性、極性及び脂溶性との關係 (Chinin 誘導體、可移植性腫瘍 (其 5)) 413
 NORIBUMI SOFUE: On the Mechanism of Tumoraffin Character of Dyestuffs: The Relation between Dyeing Power and Polarization as well as Solubility. (Quinine Derivatives and Transplantable Tumor. V)
 28. 祖父江勘文 酸性色素又は藥物の單細胞動物に對する毒性試験及び其特異性に就て (Chinin 誘導體、可移植性腫瘍 (其 6)) 420
 NORIBUMI SOFUE: On the Testing Method of Toxicity and Specificity of Acid Dyestuffs or Preparations upon Microbes. (Quinine Derivatives and Transplantable Tumor. VI)
 29. WARO NAKAHARA and FUMIKO FUKUOKA: Inhibition of Liver Cancer Production by Blood Meal Feeding, with Special Reference to the Significance of Liver Catalase..... 428
 中原和郎 福田文子} 血粉飼與による肝癌生成の抑制、特に肝臓カタラーゼの意義に就て
 30. 大橋成一 壁細胞性胃潰瘍性癌の一例檢例 (圖版 XXIX) 433
 SEIJI OHASHI: Ein Sektionsfall von auf Basis eines chronischen Magengeschwulsts entwickelten Belegzellenkrebs.

“GANN”
THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH

VOLUME 38

OCTOBER 1944

Nos. 4 & 5

m-Toluyldiamin 長期投與の實驗病理學的研究
(發癌性アゾ化合物作用樣式の分析)
第5篇 連續經口投與時のマウス肝變化並にマウス
及ラツテ間の肝變化の比較* (圖版 XVIII)

永 田 二 郎

京都帝國大學醫學部病理學教室

(昭和19年1月14日受付)

Experimentelle pathologische Untersuchungen über die
langdauernde m-Toluyldiamin-Verabreichung.

(5. Mitt.) (Tafel XVIII)

Jiro Nagata

(Pathologisches Institut der Kyoto Kaiserlichen Universität)

(Eingegangen am 14. Januar, 1944)

余は既述 m-Toluyldiamin を以てラツテを飼養すると同様實驗をマウスを用いて試みた。これ、實驗動物を異にするにつれて m-T 乃至 o-Amidoazotoluol 作用に相違が記載されてゐるからである。即、宇治氏(1936)は m-T 注射犬に於て輪狀肝硬變を認め、林氏(1939)は宇治氏に同一實驗を繰返して、犬に膽汁性肝硬變を發せしめ得たといふ。又渡邊氏(1937)は余と時を同じくして飼養ラツテに輪狀肝硬變を生ぜしめたといふ。更に此間、m-T に對し犬は黃疸を發するが、ラツテ、マウス、家兎は黃疸を發しない。而、黃疸を發するものに膽汁性肝硬變を生じ、然らざるものに輪狀肝硬變を生ずるといふが如き臆測は未だ許されない。

次に o-Amidoazotoluol 實驗に於ても、初め吉田氏(1933)はマウスにこれを用ひて、膽管の腺腫様増殖、結締組織の増加に繼いで、長期實驗例に於て輪狀肝硬變を生ぜしめてゐる。此記載は簡單であるが、余のラツテに於ける m-T 飼養實驗成績に頗る類似せる事を思はせるものがある。然し其後、西山氏(1935)、Fieser(1938)等は o-Amidoazotoluol をマウスに用ひて肝癌を發せしめてゐる。然乍らマウスにこれを用ひた川村氏(1935)、家兎にこれを用ひた吉田氏(1935)等は孰れも輪狀肝硬變の惹起を

* 痛編輯部の要求によつて印刷途中原稿の短縮をはかつたものである。

報じ、癌化のあることを記してゐない。

以上の故に m-T を発癌性アゾ化合物の分析モデル實驗として利用するには、余の前述のラツテを以てする實驗と並んで、是非 m-T を以てするマウスの長期飼養を試みる必要がある。

扱て、余の場合ラツテに用ふると同濃度の m-T を以てマウスを飼養するに、此場合肝變化は前者に比して軽く、肝硬變の發生も亦緩徐である。而も此際マウス肝細胞には核内に、屢々、封入體の發現することを認め得た。以下此等の諸點に互つて記載し、更にマウス及ラツテ間の肝變化の比較を試みることにする。

實驗材料及方法

健康マウス 80 匹 (平均體重 21.0 g) を使用した。飼養法、マウスの處理、組織學的檢索法。此等は凡て第 1 篇記載の通りである。食餌は第 1 篇記載ラツテの場合と同様であるが、マウスはラツテに比し著しく貪食である爲に、1 マウス 1 日の食餌量を 3.0 g と定めた。依て 1 マウス 1 日の m-T 攝取量は 3.0 mg である。これ體重比にすればラツテの場合より多量の m-T を攝取せることになる。

實驗成績

飼養經過 本實驗期間は 7 月 19 日より 11 月 22 日に及ぶ 129 日間である。m-T 飼

第 I 表

飼養期間 (週)	本實驗群 (マウス實驗) (80 匹)		m-T 連日飼養 群 (ラツテ實驗) (227 匹)	
	屠殺	斃死	屠殺	斃死
1	4	12	2	83
2	0	20	3	50
3	2	7	3	32
4	0	5	1	18
5	2	7	4	6
6	2	5	1	2
7	3	2	2	3
8	0	1	2	1
9	0	0	2	1
10	1	0	1	1
11	0	0	1	1
12	2	0	1	0
13	0	0	1	0
14	2	2	0	0
17	0	0	1	1
18	0	0	1	1
19	1	0	0	0
21	/	/	0	1
24	/	/	0	1
計	19	61	25	202

養開始後第 4 日目にマウスは斃死し、4 週迄には 80 匹中約半数 (44 匹) を失ひ、8 週以上生存せるは 8 例であつて、最長飼養日数 129 日に及んだ。即、m-T はマウスに對してもラツテに於けると同様に激しい毒性を發揮するが、その死亡狀態より見てマウスの方がラツテより抵抗力は強い。兩實驗群の死亡数は第 I 表の如くである。

血液所見 m-T 飼養マウス生前の血液像及血清ビリルビン檢索の結果、實驗マウスでは一般に淋巴球減少を示し、中性、エオジン、鹽基性嗜好及單球は何れも増加してをり、m-T 飼養時ラツテの血液像に似てゐる。又、此等の全例の血清ビリルビンを *Hijmans van den Bergh* 法によつて檢するに、何れも陰性であつた。

肝の肉眼的所見 實驗全期を通じて肝の内眼的所見は、一般にその表面は平滑であり、黃褐色乃至赤褐色を呈し硬度も尋常であつたが、唯 1 例 (29 號、飼養日数 129 日) に於て表面は粗糙顆粒狀を呈し、灰白色を帶び硬度の増加があつて、明かに肝硬變像を認めた (第 1 圖)。

肝の病理組織學的所見 本實驗に於て觀察したマウスは屠殺19例、斃死したもので檢索に不適當なものを除いた10例、合計29例である。その病理組織學的所見を表示すれば第Ⅱ表の如くである。

記載方法は凡て第Ⅰ篇記載の通りである。

第 Ⅱ 表

マウス						肝の病理組織學的所見														
動物屠殺番號	飼養日數	性別	體重	肝重	脾重	體	脂肪	沈着	肝細胞	星芒細胞	淋	小	間	實	膽	管	ヘモヂーリン			
						中心	周邊	全葉性	空胞形成	索狹小	肥核濃縮	核封體	解離	肥大增生	核濃縮	赤血球貪喰	巴腔擴大	葉分割	細胞浸潤	結締組織增生
(1)	4	♀	22	1.2	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
(2)	4	♂	23	1.0	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
(3)	7	♂	20	0.8	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
(4)	7	♀	15	0.7	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
5	10	♂	15	1.5	0.1	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+			
(6)	17	♀	19	1.0	0.1	—	—	±	—	+	—	—	—	—	—	—	—			
(7)	21	♂	25	1.5	0.1	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
8	26	♂	11	1.1	0.1	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—			
9	26	♀	10	0.9	0.1	+	—	±	—	+	+	+	+	—	—	—	—			
10	30	♂	13	1.2	0.1	—	—	±	±	+	+	+	+	—	—	—	—			
11	30	♂	12	1.0	0.1	—	—	±	±	+	+	+	+	—	—	—	—			
(12)	35	♀	12	1.0	0.1	—	—	±	±	+	+	—	—	—	—	—	—			
(13)	35	♀	16	1.0	0.1	—	—	±	+	+	+	—	—	—	—	—	—			
14	37	♂	13	1.0	0.1	+	—	±	±	+	+	—	—	—	—	—	+			
15	40	♂	13	1.0	0.1	—	—	±	±	+	+	+	+	—	—	—	—			
16	40	♂	17	1.7	0.2	+	—	±	+	+	+	+	+	—	—	—	—			
(17)	42	♂	23	1.5	0.2	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—			
(18)	42	♂	18	0.8	0.1	—	—	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
19	49	♀	21	2.2	0.3	+	—	±	—	+	+	+	+	—	—	—	—			
(20)	49	♀	15	1.0	0.2	+	—	±	—	+	—	—	—	—	—	—	—			
21	53	♀	11	0.9	0.2	+	—	—	—	+	—	+	+	+	—	—	—			
(22)	63	♀	21	1.5	0.2	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—			
(23)	63	♀	17	1.0	0.1	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—			
(24)	70	♂	17	1.3	0.1	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—			
(25)	82	♂	26	1.5	0.3	+	—	±	—	—	+	—	—	—	—	—	—			
(26)	82	♂	21	1.2	0.4	—	—	±	—	+	—	—	—	—	—	—	—			
(27)	94	♂	21	1.3	0.2	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—			
(28)	94	♂	20	1.2	0.3	—	—	±	—	+	+	+	—	—	—	—	—			
(29)	129	♂	28	2.5	0.4	—	—	±	±	—	+	+	+	—	—	—	—			

實驗成績より肝の變化を大別して4期に分けることが出来る。

第1期(1~3週) m-T 飼養初期の肝の變化は先づ星芒細胞の障礙を主徴として現はれる。即、星芒細胞は肥大増生し核濃縮を呈するものが多い。これに反して肝細胞には僅々二核性のものを認める他著しい變化はない。脂肪沈着なく糖原形成能は旺盛である。グ氏鞘内膽管周囲には多核白血球の浸潤を認める。

第2期(3~6週) 第1期より移行的に星芒細胞の障礙は次第に強く現はれ、この部より次第に小葉は萎小して来る。小葉中心部細胞索狭小となり、僅かに嗜鹽基性を増して肝細胞は萎小を示すに對し、周邊部に於ては原形質肥大し淡明となり、核亦大なるを原則としてゐる。後者には二核細胞が多い(第4圖)。又原形質内に大小の空胞を見ることがある。星芒細胞は肥大増生して、時には赤血球貪喰を呈し、淋巴腔は擴大してゐる。肝細胞及星芒細胞内に軽度の脂肪沈着が見られ、糖原形成は依然として良好に行はれてゐる。グ氏鞘内には第1期より著しい多核白血球の浸潤がある。

第3期(6~14週) この時期には星芒細胞の障礙像は著しく輕減して来る。肝細胞は一般に肥大し核も亦大きくなつてゐるが、肝小葉は萎小して来る。二核細胞は前期より幾分か減少すると同時に、肥大肝細胞核内に圓形の嗜酸性封入體を認める。脂肪は星芒細胞に微量に沈着し、糖原は小葉内彌漫性に多量出現してゐる。

第4期(100日以上) グ氏鞘に結締織性細胞並纖維及組織球の増加があつて、肝實質を分割せんとする態度を示し、所によつては既に偽小葉を形成し、小葉の改築は存するも輪狀の像は明かでない。本例には黄疸はないが組織像よりすれば、これはグ氏鞘の膽管を中心とする膽汁性硬變型の肝變化である。ラットの如き潤管の増生を伴ふ輪狀硬變には接しない。この場合肝細胞の肥大は著しく、核及原形質共に通常の數倍にも達するもの多く、時には二核性のものもあるが前期より少い。特異なるは此等巨大核内に封入體を認めることが多い。このものは正圓形をなし嗜酸性で、大さ、數及位置は一定せず、又グリコゲン染色に對し陽性なることあり、又陰性なることがある。グ氏鞘内血管及膽管周囲には淋巴球及多核白血球の浸潤がある。

總 括

m-T 飼養實驗に於ける マウス及ラット肝變化の比較: m-T 飼養マウスの肝變化は先づ星芒細胞の障礙を以て始まり、肝細胞には著しい變性、解離の像なく、小葉中心部肝細胞索は狭小となり、僅かに嗜鹽基性を増し、肝細胞は萎小を示すに對して、周邊部のものは肥大し原形質は淡明となり、これには二核性のものが多い。次で星芒細胞の障礙は輕減し、同時に肝細胞並核の大型化は高度となり、又二核細胞は益々多くなつて来る(第4圖)。この際個々の肝細胞は大なるにも拘らず小葉は却つて萎小を示してゐる。時にはかゝる肥大肝細胞核内に圓形の嗜酸性の封入體を認める(後篇記載)。更にグ氏鞘の肥厚を來し膽汁性硬變型の所見を呈するが(第2圖)、尤もこの場合黄疸は發してゐないから、人體の膽汁性硬變に一致するものではない。m-Tによつて膽管乃至結締織増殖が誘發せられたる點に於て從來のものとは大いに異つてゐる。この時期には核内封入體は多くなり、二核性肝細胞の數は減じて来る。

グ氏鞘の細胞浸潤は可成著しく29例中20例に於て認め、第1期より發現し第2期に特に強く末期には結締織性細胞及組織球増殖を以て、肝硬變に到らんとし、未だ炎症像は消失してゐない。かゝるグ氏鞘内細胞浸潤はm-T飼養ラツテにあつては極めて稀であり、飼養2~3週に於て膽管周圍に輕度の淋巴球及多少の多核白血球の浸潤を認めたと過ぎない。

又、膽管増生はラツテ實驗にあつては、その第3期に於て腺腫様の膽管上皮の簇生所見を呈し、更にこのものが末期に前癌的變化を呈し異型的増生を示した。マウスではかゝる特有の膽管増生像を缺くのみならず、潤管、偽膽管増殖による所見をも缺如してゐる。

肝細胞の結節性増生像はラツテにあつては、3~5週に於て發現するものがあり、又更に、飼養長期に亘つて肝の輪狀硬變像を備へた例では、結節性増生部位を形成するこゝまがあつたが、マウスに於ては8號(飼養26日)、10號(飼養30日)の2例に結節性増生様像を認めた。

次に糖原沈着の状態は屠殺15例全部に陽性に出現し、而もその出現量は概して多量であつて、實驗全期を通じて糖原形成能は旺盛である。この點からもm-Tによる障礙がラツテに於けるよりもマウスに於ては輕度なるを物語つてゐる。

肝細胞核分裂の中絶現象：既にラツテに於ける實驗と比較してマウスに對するm-T飼養實驗が大いに趣を異にするこゝまは明かになつたが、茲に其中の二點を以て特にm-Tの作用機轉を案ずる手懸りとして詳説して置きたい。第一は飼養初期及中期に於ける肝細胞の態度である。即、肝重量は減じ、肝小葉は小型化するにも拘らず肝細胞の縮小は餘り著しくない。尤も、插畫(第3圖)にある如く中期の小葉中心部に小型暗藍基性肝細胞が索狀に密に並ぶ部分あるを除いては、同期に於ても小葉の中間層、周邊部の肝細胞は著しく大型である。これを肥大と呼ぶこゝまは出来るにしても、それ自體結節性肥大の如く代償的増生像ではなく、固有の小葉單位内に於ける現象なのであるから、これを單に肥大肝細胞として見過すこゝまは許されない。而も、此大型肝細胞には核質の倍量(4n)のもの及更にそれが2個含有せられるものがあり、時には8n染色體性核すら認められる。勿論、核質に比例して胞體の大きさも大である。換言すれば肝細胞は極めて豊富なる細胞質及核質を有してをり乍ら、小葉は全體として障礙退縮する事に委せて萎縮性なのである。小葉と肝細胞との間に存するこの矛盾する現象は如何なる意味を有するか。凡そ組織が障礙に遭ふて代償的再生現象を呈するは、一般組織に共通のこゝまではあるが、此場合その代償的再生現象が不十分乍ら行はれてをり、それが大型細胞として現はれてゐるに過ぎないのである。唯、大型細胞は小葉全體から見て機能的肥大ではなく、細胞分裂の中絶によつて發現した異常的存在であつて、實はその核質、胞體量に於て當然分裂すべき域にあり乍ら、その4n乃至8n核の細胞が分裂障礙に遭ふてゐるを見るべきである。曩に天野、安藤氏等はo-Amidoazotoluol飼養時肝の二核現象や、4n核の存在を核質の倍加の進行終了後、核の分裂乃至分裂律動の遲延せるが爲に現はれるこゝまの、偽無線分裂に關聯する現

象を解してゐる。余の場合、m-T のマウス肝細胞に対する作用様式を端的に説明する現象としてこれを解するならば、m-T は肝細胞乃至核の分裂完了を阻害する毒物と云ひ得られる譯である。即、m-T は肝細胞毒ではあるが、必ずしも機能に対する毒作用の著しいものではなく（その證查はかかる細胞が糖原合成力に於て間然するものではない）、寧ろ増殖毒 (Vegetationsgift) といふ名を以て解せられるところのものである。而も、これ、m-T の作用に對して抵抗力強きマウスに於て、初めて認め得られた現象といふべきであつて、看過すべからざる m-T の作用様式である。

尙、此大型肝細胞の出現して暫く後より、肝細胞核内に一種の核封入體が出現するが、これに就ては後篇に於て述べる。

結 論

o-Amidoazotoluol の發癌機轉の分析モデルとして余は曩に m-T の長期飼養實驗を試みたが、今回はラツテに代へてマウスを用ひて同様の實驗を試み、動物の種屬的素因による病變の相違を窺ふた。

體重に比してマウスの食慾は旺盛で m-T の攝取量もラツテの場合よりは多い。而もマウスの死亡率及その肝の病變進行はラツテのそれ等よりも甚だ輕く、實驗 129 日に及んで輕度の小葉改築と共にグ氏鞘の肥厚を認め、硬變初期像を示したが、輪狀硬變ではない。

實驗途中の組織變化もマウスではラツテよりも輕く、定型的漿液性肝炎の像を發現する期なく、主として星芒細胞の障礙を以て始まり、後に極輕度の潤管増殖、グ氏鞘の細胞浸潤を認めた。膽管の増殖は輕度にのみ存し、ラツテの如く腺腫様に密生して來ない。

此内興味あるは肝細胞の變化で、初期に目立つた變性、解離の像はないが、障礙に對する再生力極めて低く、小葉は次第に萎小し、定型的有絲分裂を認めることは稀である。而も個々の肝細胞並にその核は頗る大となり（4 倍核、8 倍核の如き）、又、4 倍核の大きさをもつた二核細胞も高率に現はれる。此は單純なる肥大ではなく、核分裂（偽有絲分裂）過程が進行し乍ら、而も細胞分裂が障礙されてゐる爲の現象と解される。従つて m-T は肝細胞に於て、細胞分裂中經毒として作用することが考へられる。此現象はマウスに於て初めて明瞭な變化である。更に數倍核の大肝細胞核内には嗜酸性の封入體が 1 個乃至數個（4~8 μ ）現はれるが、これに就ては次の機會に報告する。

本實驗繼續範圍では未だ肝細胞及膽管上皮の孰れからも前癌的病變の發現には接しなかつた。然し、その組織反應狀態は輪狀硬變に赴く傾向なく、寧ろ 129 日の例では膽汁性硬變もいふべき様式（但し本實驗中終始黃疸の發生なし）のグ氏鞘肥厚と輕度の肝細胞の結節性肥大とを呈するに止まつた。

附言 本研究に對しては文部省自然科學獎勵資金を特殊研究として與へられたことを附記して謝意を表する。天野重安

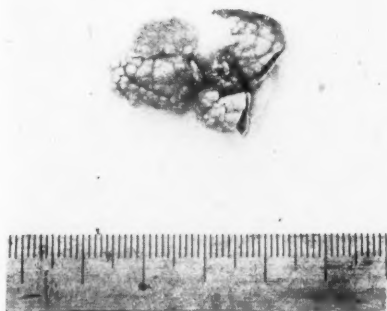


Abb. 1. m-Toluyldiamin-Lebercirrhose der Maus.
(129 tägige Fütterung, Maus Nr. 29.)

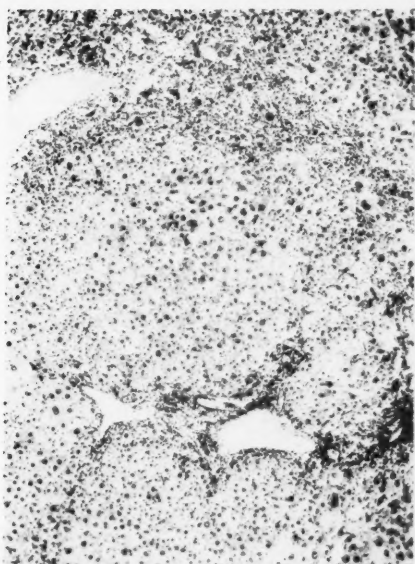


Abb. 2. Ausgeprägter Azinusumbau und Glissonsche
Kapselverdickung mit Zellinfiltration, jedoch
nicht typisch annulär-cirrhotisch!
(Dieselbe Maus wie Abb. 1.)

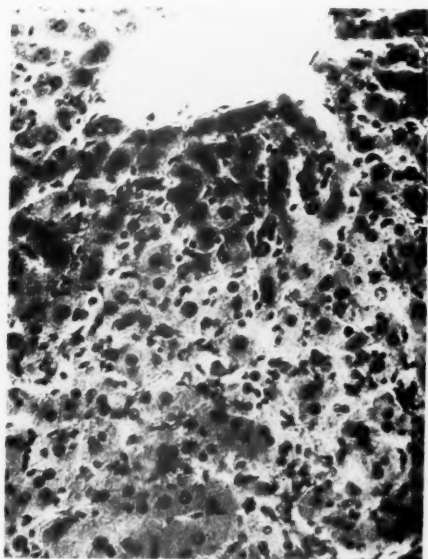


Abb. 3. Leberzellen im Azinuszentrum klein und
intensiv basophil, in der intermediären Zone sowie
Azinusperipherie dagegen sehr gross.
(26 tägige Fütterung, Maus Nr. 8.)

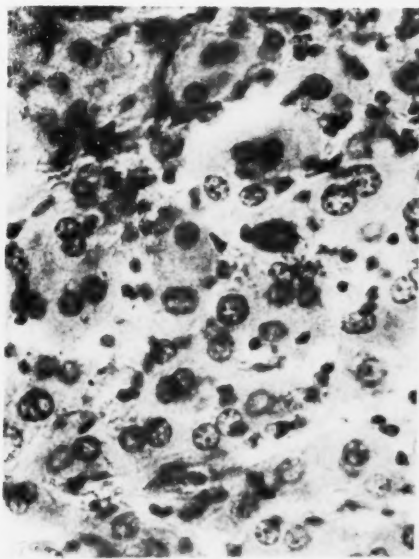
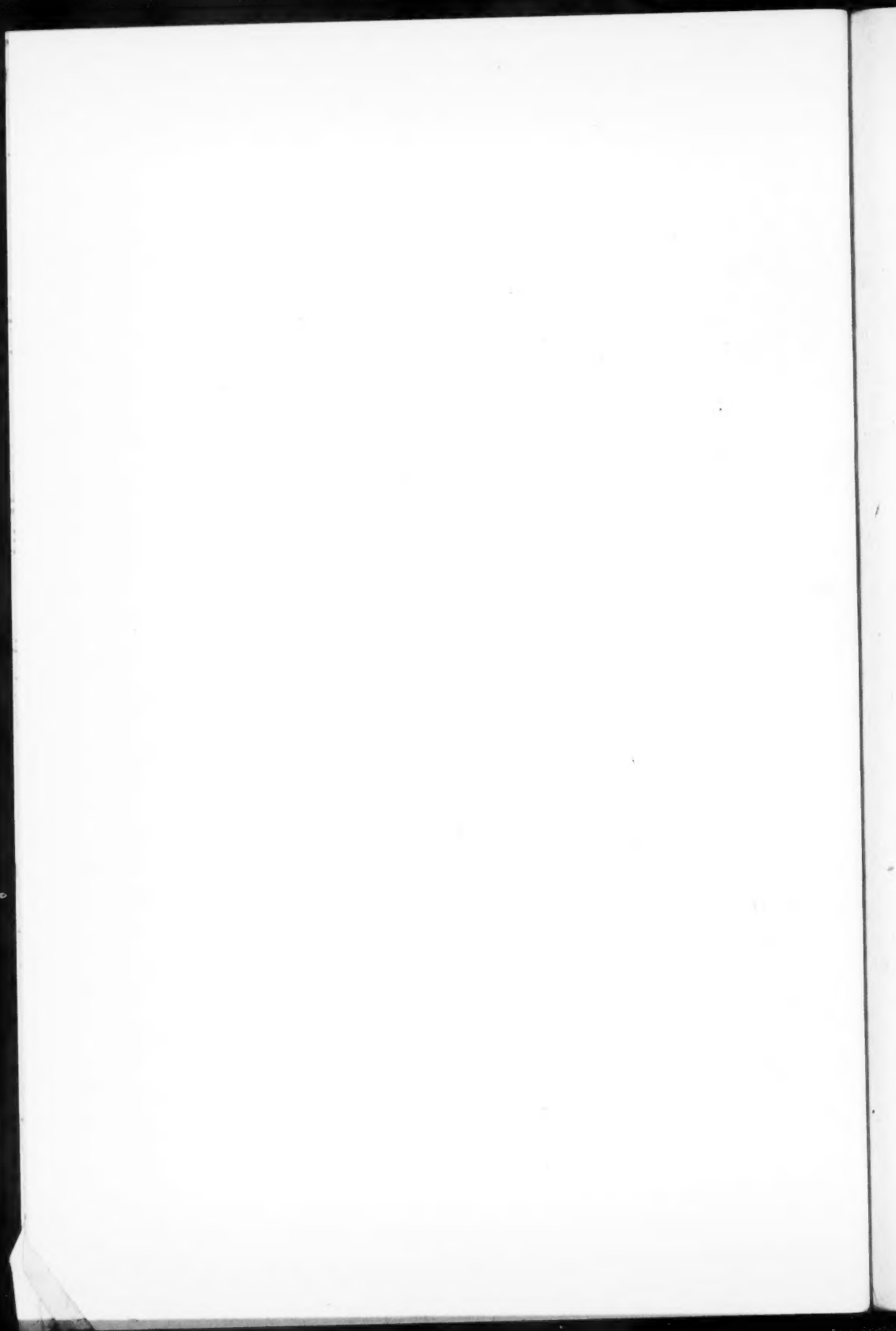


Abb. 4. Leberzellen gross und meist zweikernig.
(30 tägige Fütterung, Maus Nr. II, Oel-Imm.)

Jiro Nagata: Experimentelle pathologische Untersuchungen über die langdauernd
m-Toluyldiamin-Verabreichung. (5. Mitt.)



文 献

- 1) 天野重安, 安藤徳弘, 肝癌發生に於ける核染色體の態度並にこれに基づく腫瘍發論. 癌. 36, 50 (1943).
- 2) Fieser, L. F., Carcinogenic Activity, Structure and Chemical Reactivity of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. Am. Jour. Cancer. 34, 37 (1938).
- 3) 林隼人, トルイレンジアミン中毒性黄疸肝臓の組織學的研究補遺. 日本病理學會會誌. 26, 580 (1936).
- 4) 川村麟也, 吉田氏に對する附議. 日本病理學會會誌. 25, 411 (1935).
- 5) 西山保雄, マウスに於ける o-Amidoazotoluol 飼養による實驗ヘパトーマの成立. 癌. 29, 293 (1935).
- 6) 永田二郎, m-Toluyldiamin 長期投與の實驗病理學的研究, 第一篇, 連續經口投與時のラツテ肝變化. 癌. 38, 174 (1944).
- 7) 宇治千秋, Toluyldiamin 慢性中毒犬肝臓變化に就て (トルイレンジアミン肝硬變). 日本病理學會會誌. 26, 580 (1936).
- 8) 渡邊四郎治, Toluyldiamin 飼養による肝硬變症に就て (白鼠, 二十日鼠). 日本病理學會會誌. 27, 421 (1937).
- 9) 吉田富三, o-Amidoazotoluol 飼養に因る家兎の輪狀肝硬變の成生に就て. 癌. 29, 302 (1935).

m-Toluyldiamin 長期投與の實驗病理學的研究
(發癌性アゾ化合物作用様式の分析)

第6篇 m-T 連續經口投與のマウス肝細胞に於ける
核封入體に就て* (圖版 XIX)

永 田 二 郎

京都帝國大學醫學部病理學教室

(昭和19年1月14日受付)

Experimentelle pathologische Untersuchungen über die
langdauernde m-Toluyldiamin-Verabreichung.

(6. Mitt.) (Tafel XIX)

Jiro Nagata

(Pathologisches Institut der Kyoto Kaiserlichen Universität)

(Eingegangen am 14. Januar, 1944)

o-Amidoazotoluol 發癌實驗の分析モデルとして余は m-Toluyldiamin を用ひて、ラッテ、マウスの病變を觀察し、前篇までこれを詳述したが、特にマウスに於てはラッテと異り、黃疸を發せざるにも拘らず、組織學に膽汁性肝硬變の範疇に屬せしめるべき變化を認めた。而、此際、大型の肝細胞の出現するこは m-T が肝細胞に對して、細胞分裂の中絶毒、即、増殖毒 (Vegetationsgift) として作用しつゝあることを示すものであつた。が更に、かゝる大型の肝細胞の核内には奇怪なる封入體の存するのを屢々認めた。又、核封入體は近時發癌動物乃至はウィールス性疾患に際して注目せられつゝあるところのものであるので、茲にその糖原染色所見と共に發生機構を案するこを、爾餘の場合の核封入體との比較的考察に供したいと惟ふ。

材料は第5篇取扱の諸動物であるから總ての點で記載を省くこにする。

實驗所見及其解釋

核封入體が m-T 飼養マウスの肝細胞に現はれるのは、肝細胞に既に特有の肥大型のものが認められてからのこである。肥大型肝細胞は飼養の第2期(3~6週)に於て小葉周圍部に現はれてゐるが、特に小葉の萎小とこれが並存するのは第3期(6~14週)以後である。此期には小葉が次第に萎小するにも拘らず、肝細胞自體は4倍核細胞、8倍核細胞に該當する容量を示すに至るのである。從つて曩に余は、再生肝細胞の分裂が中絶して、かゝるものが生ずるを斷じたのである。

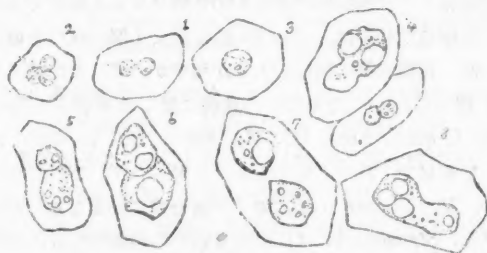
次に、此大型肝細胞の出現して暫く後より、肝細胞核内に一種の核封入體が出現する。その最も早期に確め得たのは飼養開始42日のマウスであつたが、これの最も顯著に現はれたものは飼養129日のマウスである。此肝には硬變像が發現してゐるが、第

* 癌編輯部の要求によつて印刷途中原稿の短縮をはかつたものである。

3 圖に示すが如く、8n 核乃至それ以上の大きさの肝細胞核内に 4~5 個の 3~8 μ 大嗜酸性圓形小體が認められる。この小體は 1 個にして而も殆ど肝細胞核内全面を正に覆せんとする場合もある。小體の外表面には壓排せられた核質が恰も被膜をなせるかの如くその臨劃をなしてゐるが、それは封入體が核質の被膜を有することを示すものではない。而、如何に大なる場合でもその内部まで純嗜酸性物質よりなつてゐる。眞に渡邊氏 (1937) は余と同様の實驗を試み、マウス肝の變化は先づグ氏鞘の膽管細胞の増殖及結締組織肥厚によつて輪狀硬變像を呈し、肝細胞の結節性肥大、細胞形及染色性の不平等性を認め、肝細胞壞死、核濃縮乃至破壊、脂肪沈着はないと記載してゐるが、余の場合の如き核内封入體の記載はしてゐない。但し氏の實驗に於ては m-T 量は余の場合よりはるかに大量である。叔、かゝる封入體は最近濱崎氏が腦炎物質に於て記載し、芝崎氏が Butter Yellow 飼養マウス肝に就て記載してゐるものと性格上一致するものと考へられる。然し、余はこれを以てウイルスの作用に擬するに先立つて若干案する點がある。即、余の封入體が出現するのは大型細胞であつて、その大型細胞たるや、前述の如く増殖相よりは機能相に在るものと解せられる細胞である。従つて、封入體の發現初期の肝細胞に於ては、恰も 8n 核に於て 4 個の核仁を發現し得たるが如き印象を受ける。而、其儘次第に核仁の大きが増すか、或はその途次互に融合して數が減じ来るものと解せられる。元來核仁の意義に就ては未解決の點が多いが、古く Haecker (Archiv. f. mikr. Anat. Bd. 41, 1893 u. Bd. 42, 1893) は仁を以て核のエルガスチツシな組材で、核内に生ずるものと考へたが、これが核の再使用不可能なる排泄物なりや、又、Tischer の云ふ如く核質合成に必要な、貯藏物なりやに就て問題であり、夙に、Strasburger は仁は核分裂時の紡錘體形成に使用せられる物質との見解を發表してゐる。之等の解釋は仁の組織化學的取扱が十分行はれた後のことでなければ決定出来ない。又、化學的に解して、これを核絲の組材として蛋白の一貯藏形態と做すものがある。勿論、天野、古賀氏等の紫外線顯微鏡的觀察よりすれば、その内容には核酸を含有せざる種類のものであつて、嗜酸性蛋白の代表的なるものである。今、かくの如き核仁の代謝異常による貯藏物の増加なる現象を想定すれば、封入體の形成を、前述の大型肝細胞の形成機轉、即、細胞及核分裂相の障礙たる大型肝細胞の發現と不可分離の現象として解することが出来る。而、この現象を核仁肥満症と稱するならば、核仁肥満症こそ m-T の肝細胞に及ぼす障害作用の特殊性を發現する呼稱と云はれるであらう。

今封入體の發生様式を案するに、先づ大型の肝細胞核内に於て核仁に當る構造が多數に存し、8n のものであれば凡そ 4 個存する (時にはこの中の一部に融合が起ることもある) と見做される。その内の一部が次第に大きを増し來り (正常核仁ならば多くはその固定時に核酸が仁表面に吸着し、核酸よりなる嗜鹽基性の被膜を蒙ることが多いのであるが)、この核酸膜の不均等、乃至缺乏が現はれ、それと同時に嗜酸性を明瞭にし來る。而もその時に於て初めて封入體を確認せられる譯で、封入體の大きが一定以上、例之、3~4 μ 以上となる必要がある譯もこゝにある。この途次に於て 2 個の仁

の融合が起り、夫々の極端に於て、核質の帽子を頂きたる恰も提灯様の形 (Textabb. 下圖) が現はれる事もある (此提灯型の構造は桿狀の核絲の中央部から封入體の發生する像も考へられるが、然し、靜止核に核絲なるものが存せざる限りこの想定は許されない)。勿論、この封入體が大になればその周圍の核網は壓排せられ、自ら膜様の外鞘を封入體の爲めに形成するこゝみなるが、これは封入體の固有の構造は別個のものである。尙、かくの如き封入體を有するものは大型肝細胞である關係上、二核性のものは極めて稀である。従つて孰れの場合にも、封入體を有する肝細胞は核活動の中絶状態にある細胞であると共に、偽無絲分裂すら困難な核も見做し得られる譯である。それ等の中非定型的なものを畫にして見るに Textabbildung の如くである。1~3は對照。1及2は多倍核が偽無絲分裂を示す像で1は2個に、2は4個になつたもので、個々の核は正常大である。3は2の分裂前の姿、即、2倍大 (4n) 核に當る。4以下は封入體のある核である。4は核型が奇怪巨大になつてをり、5, 6は恰も分裂せんとするかに見える。然し兩部分は大小が必ず不同であつて、此像は Kernfrag-



Textabb. Verhalten des Kerns und der Kernkörperchen sowie des Kerneinschlusses bei Riesenleberzellen. Skizze. (s. Abb. 1, 3 u. 4.)

mentierungを解するのが穩當である。8も畸型化してゐる。7のみが無絲分裂直後の觀を與へるが中膜は未だ生じてゐない。此7の場合の現象は當然、封入體のある二核細胞を生ずる筈であるが、事實に於て、その様な細胞はこの場合以外には認められない。かくの如きものが續いて細胞分裂を行つて二細胞となるを見做せば差支へないが、かく大型細胞の分裂像は稀である。例外的に8n核の核分裂前期の状態にあるものを余は一度認めたが、このものには封入體は存してゐなかつた。核分裂ニ核封入體との關係を今一度顧るに、先に記載した本實驗の第2期及第3期の前半にて出現する大型二核細胞には、通則として封入體は認められてゐない。而、封入體が出現すると共に大型肝細胞には二核性のものが姿を消すのである。この點から見ても封入體の出現は大型肝細胞核の分裂に大いなる緊縛を與へてゐる事が知られる。即、核仁肥滿症の状態は核活動抑制を意味するものと解してよい。核封入體の發生局所を仁を中心として考へることは、この様に封入體の發現が核分裂時に使用せられるべき物質 (上述の Strasburger の如くんば紡錘體の材料となる物質) の不活性化さういふこゝみ並行するさういふ事實からよく首肯出来るのであるが、封入體を仁以外の核網組材から生ずる

を解することも不可能といふ譯ではない。但し、この場合には、核網中の核酸の沈着すべき基質の一部で封入體化が惹起されればよい。前述の提灯型の兩端に嗜鹽基性の(核酸の)極帽子をつけた封入體が初期に見られるといふことも、核網の一部から發生するといふことと合致するかに見える(又、封入體の数が最後に多数になることに對してもこれの方が好都合でもあらうが、8n核に封入體数が増すといふことは怪しむに足りないとも云へる。)然し、核網の如何なる場所から封入體が出來初めるかを再問すれば、仁が核網に繋りを有する存在である以上、爾餘の生物學的性格を考へて、先の如く考へるのが適當してゐるようである。

次に、この封入體に就て今一つ興味ある所見は、稀ならずこの封入體が糖原染色陽性を呈するといふことである(第4圖)。然し、陰性のものも多い。例之、一核内に4個存する封入體の中で1個が陽性で、3個が陰性といふこともある。陽性なるものは表面に吸着せる程度ではなく、明かに内部に浸淫して存在する。勿論、胞體の糖原と同様封入體の一側に偏して糖原が陽性なる場合も見られる。封入體に於ける糖原と細胞體內糖原とは必ずしも併行發現しない。封入體に強陽性で、胞體に弱陽性乃至陰性なる場合もある。この逆の場合もある。從來から核内糖原の發現に就ては多くの文獻(P. Huebschmann (1902), G. Fischera (1904), J. Arnold (1908), O. Rosenberg (1910), W. Klestadt (1910), 木村氏 (1924), 丸山氏 (1927)) が病理的にのみこれを肯定し、生理的現象としては認め難きことを報告してゐることを指摘するに止めて置くが、これに關聯して、余は新に、病的核糖原の發現が、その核に於ける封入體の發現に際してのみ認められるものではあるまいかといふ一つの研究想定を述べて置きたい。機能系としての核内の糖原が核内の一部に點狀の發現を示すすれば、その際、糖原の支柱基質としての如き封入體が存在すれば好都合であらう。勿論かゝる位置にある糖原が胞體內糖原に敏感に並行して、顯減せざるべきことも首肯し得られるのである。

結 論

(1) マウスを m-Toluyldiamin 飼養し、肝細胞核内に巨大なる封入體の發現することを認めた。かゝる封入體は、m-T によつて肝小葉が萎小し、而も、此際、一部肝細胞に肥大が見られるといふ矛盾した状態、換言すれば、肝細胞核の m-T による分裂中絶現象と密接關係がある。

(2) 封入體の存在は明かに肝細胞の分裂完了に支障を與へてゐるもので、如何に核質の倍加が行はれても、其爲に核分裂更に細胞分裂は進行しないことを意味してゐる。

(3) 仁に封入體はその性格上(發育及組織染色上)移行があり、従つて、これを核の仁肥満症とか、仁質蓄積症とか呼ぶことも出来る。

(4) 封入體は屢々糖原反應陽性である(圖参照)。この所見に基いて、剖検屍肝臓に於ける所謂核糖原陽性現象に就て考察するところがあつた。

附言 本研究に對しては文部省自然科學獎勵資金を特殊研究として與へられたことを附記して謝意を表す。天路重安

文 獻

- 1) 天野重安, 紫外線顯微鏡と組織化學. 日新醫學. 32, 1 (1943).
- 2) Arnold, J., Zur Morphologie des Leberglykogens und zur Struktur der Leberzelle. Virchow's A. 193, 174. (1908).
- 3) Fischera, G., Über die Verteilung des Glykogens in verschiedenen Arten experimenteller Glykosurie. Ziegl. Beitr. 36, 273 (1904).
- 4) Huebschmann, P., Über Glykogenablagerung in Zellkernen. Frankfur. Ztschr. f. Path. 3, 319 (1902).
- 5) Haecker, V., Das Keimbläschen, seine Elemente und Lageveränderungen. I. Über die biologische Bedeutung des Keimbläschenstadiums und über die Bildung der Vierergruppen. Arch. f. mikroskop. Anat. 41, 452 (1893).
- 6) Haecker, V., Das Keimbläschen, seine Elemente und Lageveränderungen. II. Über die Funktion des Hauptnucleolus und über das Aufsteigen des Keimbläschens. Ebenda. 42, 279 (1893).
- 7) Klestadt, W., Beiträge zur Kenntnis des Kernglykogens. Frankfur. Ztschr. f. Path. 4, 444 (1910).
- 8) 木村哲二, 動物體內グリコゲンの發現分布と其生物學的意義. 成醫會雜誌. 57, 654 (1924).
- 9) 古賀新, 紫外線顯微鏡の病理學的應用. 京都醫學雜誌. 37, 1550-1637 (1940).
- 10) 丸山一郎, 胎生及び初生兩期に於ける肝臟糖原質の研究. 岡山醫學會雜誌. 451 號, 1133 (1927).
- 11) Rosenberg, R., Histologische Untersuchung über das Leberglykogens. Ziegl. Beitr. 49, 284 (1910).
- 12) 芝辻政雄, Butter Yellow 長期飼養の純系マウス肝細胞に出現せる核内包含體に就て. 癌. 37, 296 (1943).
- 13) Strasburger, E., Histologische Beiträge. Jena. Heft. 1 (1888), Heft. 4 (1900).
- 14) Tiseler, G., Allgemeine Pflanzenkaryologie. Handb. d. Pflanzenanat. I. Abt., I. Teil, Bd. 2.
- 15) 渡邊四郎治, Toluyldiamin 飼養による肝硬變症に就て (白鼠, 二十日鼠). 日本病理學會會誌. 27, 421 (1937).
- 16) 渡邊武, 濱崎幸雄, 日本並に米國流行性腦炎罹患二十日鼠に於て發見されし核包含體 (第 4 報). 日本病理學會會誌. 32, 517 (1942).

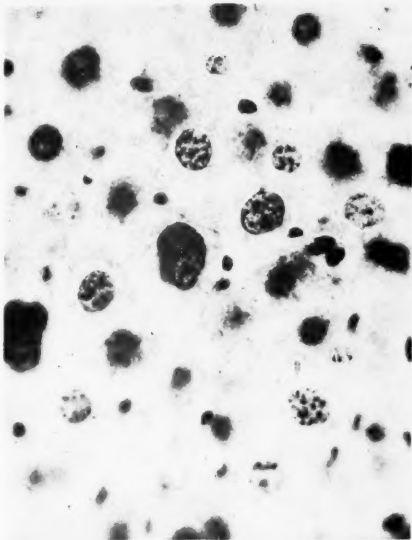


Abb. 1. Kleine Einschlusskörperchen in den Leberzellen. Beim Auftreten der Kerneinschlüsse nehmen die zweikernigen Leberzellen an Zahl plötzlich ab. (42 tägige Fütterung, Maus Nr. 17. Oel-Imm.)

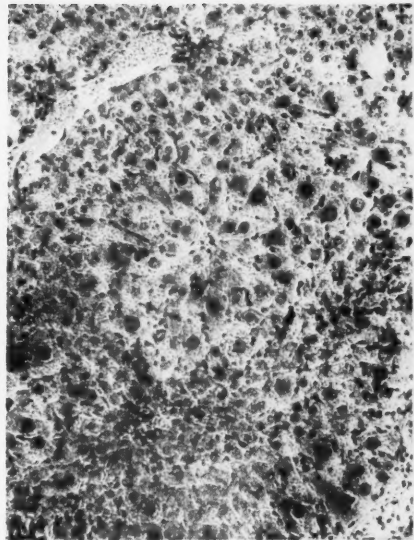


Abb. 2. Im Gegensatz zu den vergrößerten Leberzellen verkleinere sich dieser Azinus sehr deutlich. Azinusumbau noch verhalten. (82 tägige Fütterung, Maus Nr. 26.)

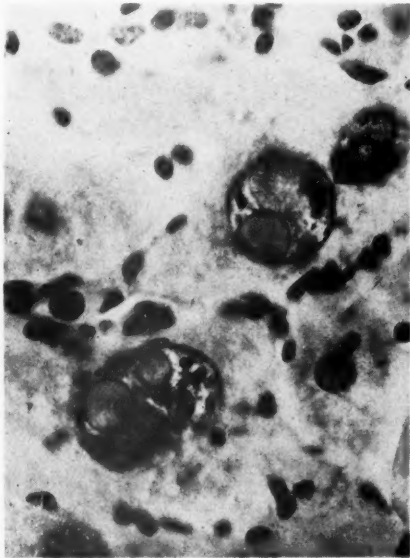


Abb. 3. Riesige acidophile Kerneinschlüsse in den Riesenleberzellen. (129 tägige Fütterung, Maus Nr. 29. Oel-Imm.)

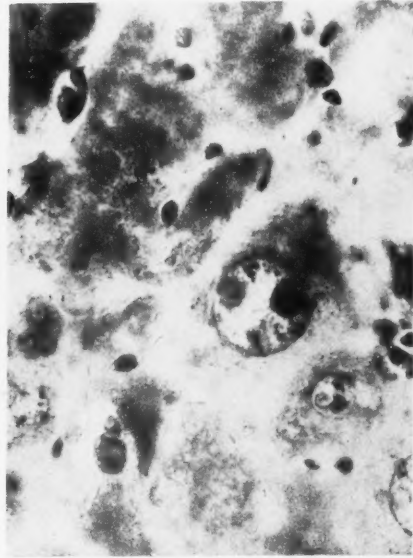
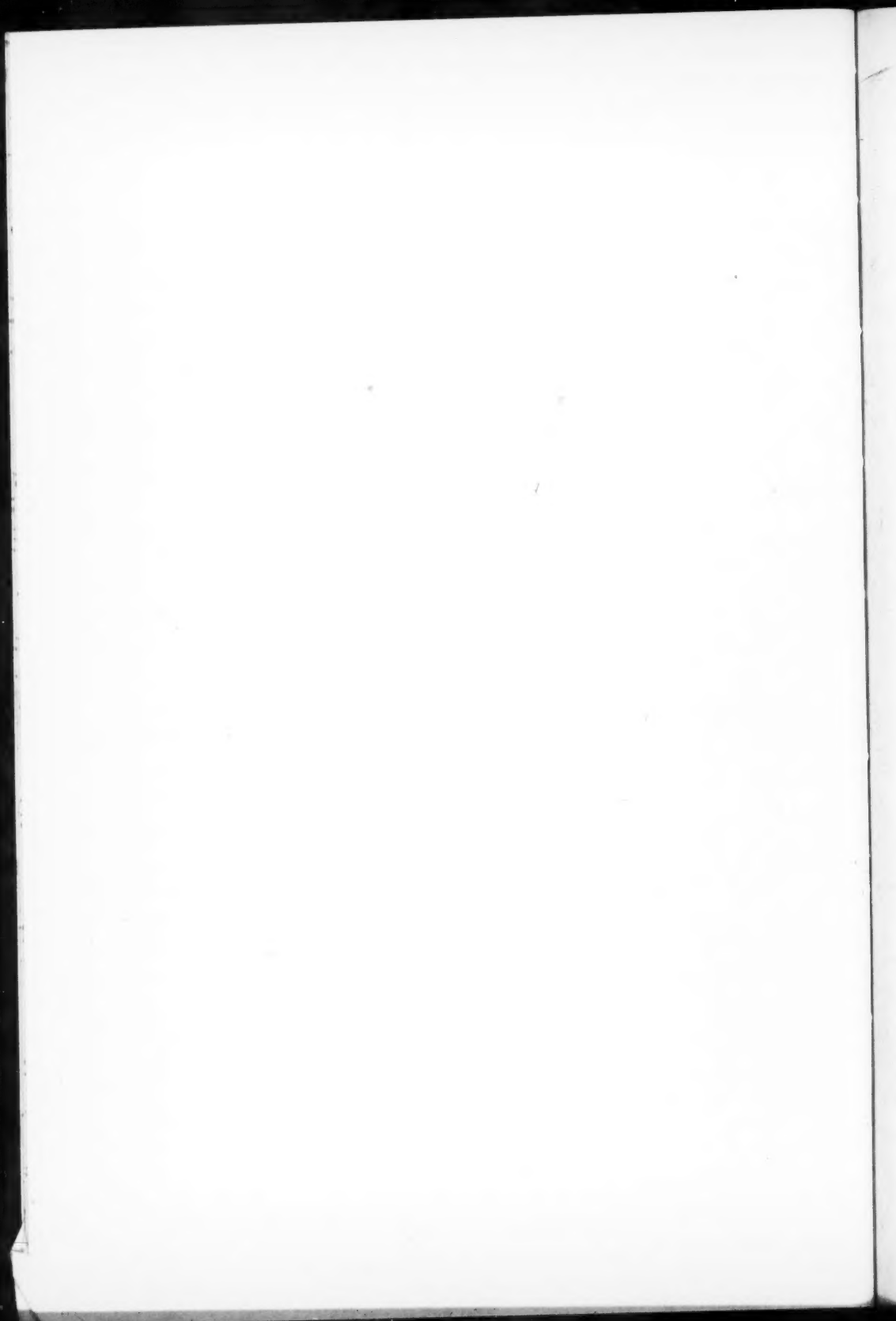


Abb. 4. Bestmögliche Glykogenfärbung des gleichen Materials wie Abb. 3. Die Kerneinschlüsse reagieren teils Glykogen-positiv, teils negativ, unabhängig von dem Gehalt an protoplasmatischem Glykogen. Oel-Imm.

N. B. Abb. 1, 3 u. 4. wurden in gleicher Vergrößerung photographiert.

Jiro Nagata: Experimentelle pathologische Untersuchungen über die langdauernde m-Toluylendiamin-Verabreichung. (6. Mitt.)



胎兒移植に際する各種發癌劑の影響に關する研究

第1篇 移植後10日迄の觀察成績 (圖版 XX)

橋 田 雅 人

京都帝國大學醫學部 病理學教室

(昭和19年3月4日受付)

Einfluss karzinogener Substanzen auf übertragenes Embryonal-
gewebe. I. Mitt. Beobachtung bis zum 10. Tage
nach der Transplantation. (Tafel XX)

Masato Hashida

(Pathologisches Institut der Kyoto Kaiserlichen Universität)

(Eingegangen am 4. März, 1944)

胎兒組織は分化に對する豫能と同時に強力な發育性を備へてゐる。而、發癌劑なるものが組織の退化を促すものを見るならば、此等兩要素が作用し合ふて、腫瘍の發生に好都合なる生物的條件を生ずるであらうことは想定に困難ではない。而、此意味に於て既に Teer, Indol, 砒素 (Askanazy, Klee-Radwicz, McJunkin, Pétroff u. Krotkina) の類は胎兒移植時に於ける癌化誘致劑として用ひられてゐるが、著者は茲に近時我國に於て發見せられた發癌劑たる o-Amidoazotoluol (略號 o-A), Dimethyl-aminoazobenzol (略號 Dim) をこの目的に使用することとした。此等は肝癌發生劑であるが余の前報の如くテールも飼養に際して亦肝癌發生能を有するので、これを先の實驗の繋りの爲に加へ、此等三者のラツテ胎兒の移植に及ぼす影響を検した。就中、移植胎兒には各種の組織が併存し、而も發育時に分離し來る爲に、發癌劑の組織全般に對する選擇性といふことが一時に觀察出來る。而も、本論に續いて發表する如く、余の移植術式は、從來記載を見ざる程に多種の組織乃至臓器を、而も長期間發育せしめるに成功してゐる。本論では、各種期間豫め發癌劑を投與し置たラツテに胎兒を移植して、これが植付けられる最初の10日間に於ける態度を述べ、此期間が移植の成否に重大なる意義を有することゝ形態學的に指摘したい。

實驗材料及方法

大凡80gラツテ870匹を5群に分ち、種々の期間發癌劑を豫め投與し置き(1.5月, 3ヶ月, 6ヶ月, 12ヶ月), これに胎兒移植を行ふのである。o-A量は佐々木, 吉田の原法に従ひ, Dim, Teer等も同量を同方法にて玄米に混じて飼養した。

胎兒は受胎後約2週間のものを用ひ、剪刻粥狀にして、胃壁と皮下に注入した。この術式に就ては相當に苦心をして好成績を擧げに至つたのであるが、詳述の餘裕を缺く。一言注意して置きたいことは、肝に硬變乃至前癌性變化の起りつゝある個體は手術に對して極めて抵抗が弱く、その爲に長期間飼養のもの程實驗が困難であつた(手術前14日間は發癌劑投與中止)。この點は肝に病變ある人が外科手術に對して虚

脱死多きニ同断である。ラツテの場合には余は肝の組織像ニ比較してこの點を確め得た。

實驗成績

本篇取扱の材料は移植手術後約 10 日迄に斃死したもので、此期間に於て既に移植組織は再生能を十分豫知せしめるに足る發育を示し、而も夫々の前處置に應じて各群に一定の相違が窺はれる。唯、對照群(無處置)の移植手術を受けたものは此 10 日間に 1 匹も死んでゐないので、別に移植を行ふて經日的に屠殺觀察を試みる必要を生じた。

肉眼的所見の範圍で此等移植著手時乃至其後 10 日間内斃死時に於ける全身狀態を概観する爲に次表を掲げて置く、

第 1 表 實驗成績

實驗群	前期處置(月)	動物數(匹)	體重(g)	肝重(g)	脾重(g)	腎片重(g)	移植片發育程度							
							卅		廿		十		一	
							♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
對照群	0	10	98.0	4.96	0.74	0.61	1	1	2	2	1	3		
	1.5	9	134.7	6.33	0.61	0.67					4	4		1
	3	10	116.0	5.63	0.58	0.63			2		3	5		
	6	19	141.0	6.06	0.60	0.63			1		5	12		1
	12	3	212.5	13.00	1.10	1.03					2	1		
	平均	10*	151.0	7.76	0.73	0.74								
o-A 群	1.5	13	121.0	6.13	0.57	0.68			1		6	4		2
	3	16	124.0	7.19	0.88	0.80					7	7	2	
	6	15	145.9	10.30	0.98	0.90					5	6	1	3
	12	2	196.0	18.00	1.80	1.00							1	1
	平均	12-	144.0	10.41	1.06	0.85								
Dim 群	1.5	13	119.7	5.80	0.55	0.71					6	4	2	1
	3	20	126.4	6.50	0.62	0.71			1		9	8		2
	6	12	132.0	7.75	0.78	0.90					5	6		1
	12	2	215.0	9.75	0.80	1.10							2	
	平均	12-	148.3	7.34	0.69	0.86								
Teer 群	1.5	13	119.7	5.80	0.55	0.71					6	4	2	1
	3	20	126.4	6.50	0.62	0.71			1		9	8		2
	6	12	132.0	7.75	0.78	0.90					5	6		1
	12	2	215.0	9.75	0.80	1.10							2	
	平均	12-	148.3	7.34	0.69	0.86								

移植組織の發育狀態：剖檢によつて胃壁移植のもの及び腎筋肉乃至皮下移植のものに別々に觀察するに、此の期間内に對照群では吸收を示すものは全くない、他方發瘻飼養をなした各群に於ては相應の吸收をなしてゐる。就中 Dim 群に最も多く、o-A 群が最も少い、全體的に見るに全數の 1.4 割が吸收されたことになる、移植組織の發育せるものに就て見れば、先づ移植後 2, 3 日間は移植時と同様の狀態を保ち續ける様である、移植直後は觸診によつて發育障礙を與へることを慮つてこれを行はなかつたが視診的には少く共變化を認めなかつた、此の時期を経れば或者はそのまゝ吸收を起し、又或者は發育を始めるものの様である、一般的に云つて、對照群は發育良好であつて、他の群はこれに劣つてゐる、乍然、發瘻飼養に其の投與期間の差異によつ

て或程度の相違は認められる。即、o-A 群及 Teer 群の3ヶ月前處置のものは、その6ヶ月及12ヶ月のものより發育がよい。Dim 群は全般に發育不良で、尙前處置の長期に及ぶもの程不良である。

胃壁並腎部に移植した組織は同一胎兒を殆ど同時中に移植したのであるが、其發育狀態は各群によつて區々である。即、對照群及 o-A 群は胃壁及皮下共に好發育狀態を示してゐる。然るに Dim 群は胃壁に於ては不良であるが、皮下に於ては却つて良好である。Teer 群は胃壁及皮下共に或程度の發育を示してゐる。

剖檢的所見： 胃壁移植のものは胃壁筋層間に於て、移植片は一般に發育佳良であつて、灰白色乃至灰白淡紅色のゴム様硬度を持つ麻實乃至小豆大の球形膨隆を形成してゐる。近接臓器との癒着はない、然し稀に輕度の纖維性癒着をする場合もある。皮下移植のものは胃壁の場合と略々同一所見を呈してゐるが、大きさに於て稍々劣り、形は扁平で注入針の穿入路に一致する類圓柱狀である。此場合も苗床組織との癒着は輕微である。乍然、兩者共吸收消失して癥良性組織の存在によつて移植局所を知るに止まるものもある。尙、移植後短時日のものは結締織性被膜の形成なく、從つて一塊として摘出困難である。一般に苗床組織は手術直後は反應性炎を呈するが比較的短期日に消退するものの様である。

移植組織の組織學的所見： 移植後短期間に於ける移植組織の發育に就ては差當つて發癌劑の投與による全身の變調要約の作用が端的に觀取されるはずである。殊に長期間移植觀察動物に於てはその斃死期が不揃であるが、短期間觀察の場合には凡そ移植後1~10日間を限られてゐる故にこの宿主の側の條件、即、各種發癌劑下にその投與期間に應じた宿主全身の變調の影響が移植組織の發育様式の上に窺はれるであらうといふことが先づ豫想されるのである。が果してこれに當るものが次記の如く或程度まで認められた。

余は各群の移植組織所見の記載に先だつて、豫め移植に用ひた胎兒の組織個々の發育狀態を述べて置く必要がある。移植に用ひたラツテ胎兒は身長約1.5~2.0cm (交尾後2週間) のものであるが、此間に於ける全身臓器組織の分化の相違は相當著しいが止むを得ぬことであつた。此間1.5cm程度のラツテには皮膚に未だ角化傾向明かにならず、移植片として見るときは2週程度胎兒の食道を區別し難き狀態を示すこともあらうと考へられる。然し移植中に於て此れは角化を示すに對して、食道には角化傾向なく、その代りに食道周圍の滑平筋の増殖が毎常發現して來るから區別可能である。又、此種胎兒を剪細切して移植用小片としたものその儘チエロイデン包埋して觀察するに、中樞神経系は磨碎し去られて殆どその識別が困難になつてをり、又、網膜乃至肝細胞に就ても同様で(但し、肝は稀に存在が識別出來た)、肺は肺胞、氣管上皮は其軟骨にて、脾は極めて小管狀構造の集合(一見乳腺に似た)によつて、又、前述の食道は扁平上皮、腸は上皮絨毛の發育によつて(但し之等の周圍には滑平筋の増殖が並存すること屢々であつた)鑑別出来る。中胚葉として、腎は絲絨體が目標となり得る。横紋筋ではこれが變性し易いものではあるが、連鎖狀の核増殖が存して見える。軟骨

は最も見易い組織であるが、殊に肋軟骨はその大さ(横断時)から判断し易い。軟骨が一次性骨形成に關與するのは小胎兒では、初めは、四肢長管狀骨の中央部、肋骨の外層から現はれるが、長管狀骨では續いて骨梁形成と共に骨端の軟骨細胞柱の活動が明かに認められる。こゝに於て骨組織と軟骨組織とが明かに區別出来る。然しこれ以外のところ、殊に膜様骨の第一次軟骨板形成期に於ては骨及軟骨の區別は取扱上必ずしも判然としない。骨梁として記載するものは明かに長管狀骨の化骨による柱狀の骨梁形成の明瞭なるものに就てある。

造血に就ては、何分死後變化の最も早い組織故に個々細胞を記することは反つて誤を招き易い。骨梁完成せるものは白血球及赤血球の幼弱細胞、肝の赤血球形成なき認められはするが、之等は多くは細碎してゐる中に高度の變性に陥ることが其の未移植細片に於て既に窺はれる。

對照群移植成績(胃壁のみ記載)一本群は次篇に述べる如く、移植手術によつて斃死すること殆どなく、從つて移植1~10日間の組織を観察する爲には、別に移植を更に試みてこれを屠殺し、胃壁及皮下の移植組織を観察した。此群に於て成績の判断上注意すべきことは、幼壯の動物が用ひられてゐることで、發癌剤の前飼養期を経たものに較べて、當然、年齢的條件に於て若いものであることである。6ヶ月間乃至それ以上の期間無處置飼養を試みて、然る後、移植を試みる過熟期動物による對照實驗なるものは残念ながら此場合行つてゐない。

移植經過概要：移植用臓器片の組織學的所見の部に述べた如く、外胚葉では皮膚が幾分好發育を遂げるが、中樞神経系其他の外胚葉の發育は概して不良である。皮膚の移植片は變性像を呈することなくよく進行して増殖並に分化を遂げるものである。即、バラケラトーゼの態にて角化の昂進を示し、毛嚢部に於ても角化昂進と共にその内徑を増して次第に毛嚢々腫を作ることが既に移植第5日目に窺はれる(後次第に顯著なる)。

かく移植第5日目に於て再生像の顯れ始めることは他種の組織に於ても認められる傾向であるが、皮膚は移植後變性を示さず、直線的に増殖傾向を呈し、對して他種組織は一時的に變性と發育停頓を示すところが稍々異つてゐる。

中胚葉に就てこれを云へば、第1日の材料は移植そのまゝの域を脱せず見るが當然としても、第2日に於ては既に骨梁は壞死傾向を示し、骨髓内の血球も亦核斷裂崩壊逸散し、横紋筋も亦横紋の不鮮明化と共に核染色も弱まつて来る。腎絲毬體も同様に變性傾向を示す。此間、軟骨のみは比較的變性所見を現さず現状を保つてゐる。然るに第5日の頃より先づ皮下結締組織乃至食道周圍滑平筋の増殖が漸く顯著となり、よくこれが直線的に増殖して10日に及ぶものがある。骨質は殊に既分化骨梁は骨髓組織と共に變性、痼皮化を呈するのみで何等再生の傾向なく、第7日に到れば破壊吸収されんことを通例であるが、第8日材料で一度例外的に造血細胞がその骨梁面に排列新生し來り恰も、Ostitis fibrosa 時の如き所見を呈するのを認めた。然し、骨再生の原則さといふべきものは、1. 肋骨の如きに於ては軟骨周邊層から骨梁形成の發現

する場合に、2. 長管状骨原基の骨端部に軟骨細胞の柱状排列に骨梁新生が發現する場合の二者がある。殊に後者は第9及10日の材料に於て顯著に認められ、多少時型的ではあるが管状骨の骨梁が比較的整然に發現して來るのである。而も、これと同時に(第9日)骨髓腔には血球の造成が確認せられ、第10日には赤芽球の旺盛な増生せる骨髓が完成されるのを認めた。此所見は長期移植組織内に完全に長管状骨並に骨髓造血の發現する事實に對してその發育機轉を窺はしむるものにして頗る興味が深い。

内胚葉一般に對しても亦第5日位から發育が明かになり、それ以前に於て變性退縮の期間を経るものである。此中、肺臓のみは移植後數日間は肺胞構造を見るが、これは次第に消退し、後に残つた氣管上皮の囊腫様増殖、並にこれに密接する氣管軟骨が第5日頃より發育顯著になつて來る。從つて第7日以後の材料では毎回絨毛上皮よりなる氣管囊腫が存し、その内腔は次第に大きになつて來る。肝は肺胞に同様數日以内に消退してしまふし、腸上皮は氣管上皮同様次第に囊腫狀乃至絨毛狀の突起を作りつゝ増殖する。之等氣管囊腫や腸囊腫は長期移植所見のところで記載するものと同様のものである。食道は角化の傾向なき數層の扁平上皮組織として發現し、その上皮に角化は認められないが、最上層上皮内に稀にケラトヒアリン顆粒を容れたものが現れる。又、食道周囲の滑平筋は纖維細胞と共に混じてよく束狀の増殖を呈するものである。胎生期に於ける滑平筋の斯の如き旺盛なる増殖力は特記せらるべき知見であらう。

o-A 群移植成績—第1群即、移植前1.5月間 o-A の飼養を行つた群に於ては動物數が少く、移植第5日迄の材料(第2, 3, 4, 5日)あるのみであつて、既述の對照所見と比較することは困難である。然し個々について云へば、表皮、軟骨の如きは大差なく、肝、肺、腎の諸組織は變性消退を早くしたものも見られる。然し腸及食道粘膜は孰れも對照よりも好發育であり、こゝに o-A の上皮再生促進能を窺はしむるものがある。第2群即、移植前3ヶ月間 o-A の飼養を行つた群には相當材料は揃つてゐるが移植組織の發育には對照に比して一般に極輕度の遜色があるやうである。然し皮膚には第10日例で毛囊囊腫の形成が漸く見られ、第5, 6日例には對照に於ける如きこれが缺けてゐる。然し表皮の發育としては特に劣るまいふ程のことはない。中胚葉中、骨梁面に造骨細胞の發現して來るのは第6, 10日例に見られ、この反應は遅れてはいないが、對照に見られる如き骨端性骨梁新生並に骨髓造血の像には接し難い。概して軟骨の發育は良好ではない。内胚葉中腸及食道は第6日目に僅に出現してゐる。第10日目の材料では食道粘膜は缺けてゐるが相當増生強く、腸周囲には滑平筋の増殖が著しい(此例では氣管上皮囊腫及軟骨の存在が認められるが氣管軟骨の一部には壞死が起つてゐる)。第3群即、移植前6ヶ月間 o-A を以つて飼養した群では頗る趣が異つてゐる。6ヶ月間の o-A の飼養時には凡そ肝の前癌的變化たる結節性肥大が發現し初め(後述)てゐるが、これに應じて動物の全身的要約に何等かの變化が起りつゝあるものの推測が出来る。此群では皮膚の發育が一般に不良で、第7日の例に於て僅に小型の毛囊上皮腫が見られるに過ぎない。o-A は元來上皮發育促進劑ではあるが、此期に於てはその效が全く見られない。尤も年齡的條件まいふものも考慮するにしても、

表 2 移植組織及肝臟組織學的所見

實驗群	前處置期間(月)	術後日數	動物番號	移植組織發育所見概要				肝所見	
				外胚葉	中胚葉	內胚葉	備考	重量(g)	組織所見
對照群	1	1	1	表皮(++)，毛根(++)	骨原基(+)，肌肉(+)，皮下結締組織(++)	腎(不良)	所々に白血球，出血	4.3	
	2	2	2		骨原基(++)，骨端線，肌肉(++)，骨髓(++)	肝(++)	輕度出血，細菌集落多し	4.0	
	3	3	3	表皮(++)，角化，毛根(++)	骨原基(++)，皮下結締組織(++)	肺胞(++)		5.2	
	4	4	4	表皮(++)，毛根(++)	骨原基(++)，肌肉(++)	肺上皮		4.5	
	5	5	5	表皮(++)，毛根(++)	骨原基(++)，肌肉(++)，周圍結締組織(++)	腸腔(立派)，肺(++)		4.2	
	6	6	6	表皮(++)	骨原基(++)，膿死を始む		結締組織としては滑平筋らしきを混じり血管多くなる	4.5	此群全部特記すべきものなし
	7	7	7	表皮(++)，角化強	結締組織	肺(?)		5.4	
	8	8	8	表皮(++)，毛根(++)，毛根(++)	骨端線(++)，一部軟骨柱を認め，筋(陰影)	肺	吸收骨梁面に骨質を生細胞賦活し来る	4.2	
	9	9	9	表皮(++)，毛根(++)	骨端軟骨柱再生，骨膜細胞生ず，骨端細胞生ず	食道(滑平筋再生，強し)，氣管		6.7	
	10	10	10	表皮(++)，毛根(++)	骨端軟骨柱と柱となる，骨梁生じ初む，骨髓細胞多し(赤芽球生ず)	食道(周圍に滑平筋多し)		6.6	
	1	449	449	表皮(++)	骨梁(骨髓壞死)	食道(++)，腸(++)		3.5	脂肪浸潤，グリアプラズマ細胞浸潤
	6	308	308	表皮(++)	骨原基(++)，骨(+)造骨細胞周圍を繞す，軟骨(++)	腸(+)，食道(+)，胃(++)	出血少く，壊死箇所少し	4.5	小葉周邊部肝細胞，再生像典型的

o-A 群	3	8	305	表皮(+)	骨(+), 骨原基(++)			出血帶狀	4.0	肝細胞小型密, 潤管部輕微増生
	9	275		(-)	(-)	(-)			3.1	著變なく, 一部肝細胞内に核封入體(÷)
	10	279		表皮(++)囊胞, 毛囊	骨梁吸草, 造骨細胞生ず	腸(平滑筋あり), 氣管			5.7	前例に同じ
Dim 群	3	145			軟骨(++)	腸, 氣管		白血球多し	8.7	肝細胞萎縮性
	6	3	142	表皮(多し)	軟骨(++)	軟骨(++)		出血多く所々に白血球	7.5	肝細胞萎縮(÷)
	5	141			軟骨(++)	軟骨(++)		出血(++)	5.5	定型的輪狀肝硬度
	3	1	450	表皮(++)	骨髄(細胞少し見ゆ), 横紋筋(++)	骨髄(細胞少し見ゆ), 横紋筋(++)		好調(出血, 膿瘍なし)	5.7	肝細胞萎縮, 小葉改築
	6	5	154	表皮(++)	骨(+), 軟骨(++)	骨(+), 軟骨(++)		牛出血	11.5	小葉改築, 膽管増殖
		6	151	(-)	(-)	(-)		-	12.2	小葉改築, 膽管増殖, 結節性肥大
Teer 群	1.5	1	225	表皮(++)	骨(+), 軟骨(++)	骨(+), 軟骨(++)	腎(片)	出血少し, 白血球多し	6.1	肝細胞萎縮性
		1	464	表皮(+)	軟骨(++)	軟骨(++)	食道(中), 腸(中), 肝(片)	小出血	6.1	星細胞血腫症
		2	454	表皮(++)角化	軟骨(++)	軟骨(++)		好移植	5.7	星細胞血腫症, 周邊性脂肪沈着
	3	8	316	表皮(++)囊腫角化毛嚢増進	骨梁(或軟)端部(結締組織)侵入, 軟骨基質嗜酸性	軟骨(++)	腸管上皮(絨毛形成せず)		5.0	萎縮小, 小葉像殆ど風, 漿液性肝炎
		8	323	表皮(++)囊腫様	筋(核稍く失ふ)	筋(核稍く失ふ)		膿瘍様化	5.2	肝細胞萎縮, 小葉周邊部の再生
		9	276	表皮(++)皮様囊腫様	骨梁(石灰化), 軟骨(++)	骨梁(石灰化), 軟骨(++)	腸, 肝(陰影)		4.1	漿液性肝炎, 星細胞血腫症
	6	14	161	表皮(+)	骨(石灰化)或軟に就く, 軟骨(++)	骨(石灰化)或軟に就く, 軟骨(++)	腸(小管状)	白血球浸潤	6.8	好調, 但し軽度小葉改築を呈す

それに打克つこゝの出来る程の上皮發育促進作用ではないといふこゝも云はれる譯である。中胚葉たる骨梁の吸収も頗る早く、骨髓の形成は勿論なく、軟骨のみは比較的良く存してゐるが、これは今までの所最も變動の少い移植組織に屬する關係上特に比較の材料としては不向であらう。皮下結締組織には第5, 7日例で増殖の現れてゐるこゝが稍々注目に値する。内胚葉一般の發育は不良である。

Dim 群移植成績—第1, 2, 3群即、移植前1.5月, 3月, 6月間 Dim 飼養を行つた各群では實驗動物が揃つてゐないから、移植成績に就ては多くを云ふこゝは出来ない。然し長期觀察時の成績と比較考察する場合には意義を帶びて来るから其際に併せて論ずるこゝとする。概して云へば移植調子がよくないのである。

Teer 群移植成績—第1群、即、移植前1.5月間 Teer 飼養を行ふた群は、移植は一般に良好で、皮膚には表皮發育よく、角化傾向も強い。毛嚢嚢腫は第8日例にて小型のものが認められるのみである。其外、第2日例に骨髓内骨髓白血球の僅々も残存した點や、第3及4日例に肝組織が認められ(但、第3日例は有核赤血球の核の崩壊斷裂中、第4日例には有核赤血球少しく残る)るこゝや、第4日例の横紋筋が核増殖と共に生存してゐる點も他群に見られなかつた現象である。第2群即、移植前3ヶ月間 Teer 飼養を行つた群では、表皮の角化傾向更に強く見られ、毛嚢の發育もよく、第9日例では一見 *Dermoideyste* 様の嚢腫性發育が見られる。又、この第9日例では腸管の發育、肝組織陰影、石灰化せる未吸収骨梁の残存なきが見られる。然し第8日例ではかくの如く好調ではなく更に其以前の例でも不良である。第3群、即、移植前6ヶ月間 Teer 飼養を行つた群では *o-A* 6ヶ月間飼養群に似て、表皮の發育は一向良好ではなく、角化傾向も少い。然し、第4, 5日例孰れに於ても氣管上皮及氣管軟骨竝に腸、食道の存在が認められる點よりすれば、此種の組織は好發育せぬまでも、比較的良好に存在してゐるものといふこゝが出来るであらう。

胎兒移植成績の良否に發癌剤(その投與期間をも含めて)による肝變化との關係: 此目的に對しては、移植後第1—10日間の材料は時に肝臟標本を缺いた例ありして例數上十分の検討を加へるこゝが出来ないのは遺憾である。この問題に就ては余は改めて長期觀察材料に據つて、次篇に再検討を試みる積りである。此所には兎に角手にし得た材料に就て比較を試みるこゝとする。(第2表)

以上の記載を實驗動物の群に就て論ずるこゝは差控え、個々の動物に就て述べるにすれば次の如きこゝが云へる。即、凡そ、移植組織の發育の好調なるものは寧ろ肝は障礙状態にあり、且、このこゝは肝細胞の増殖に際して或種の榮養素の消耗が起つて、移植組織にはそれが缺乏し来るから、發育が害されるを考へるこゝが出来る。嘗て *Ehrlich* が1個體に多數の腫瘍移植を行ふにある種の榮養素が腫瘍發育に不足して来るといふ觀察をなし、*Atrepsin* 説を出したが、凡そ、移植組織も肝の増殖細胞も同様に等しく腫瘍組織に見做してしまふならば、此際一種の *Atrepsin* 説が成立し得る譯である。尙、移植成績は先に述べた如く、此表以外の動物に就ても知られてゐる。但し、その例の肝臟變化が不明であるから同一群の一般の肝變化にしてこれを統計的

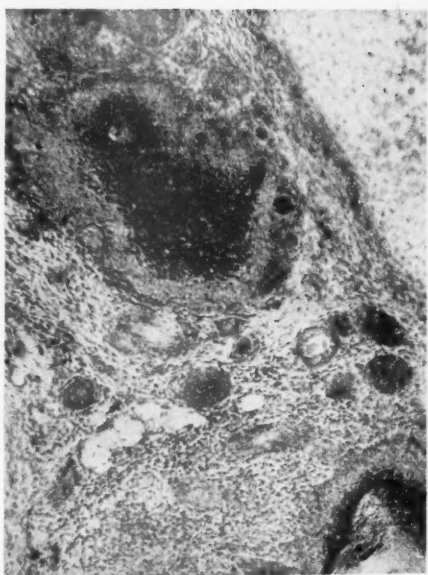


Abb. 1. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 9. (Magenwand).
9. Transplantationstag. Gut regeneriertes
Epidermisgewebe mit Haarfollikel.

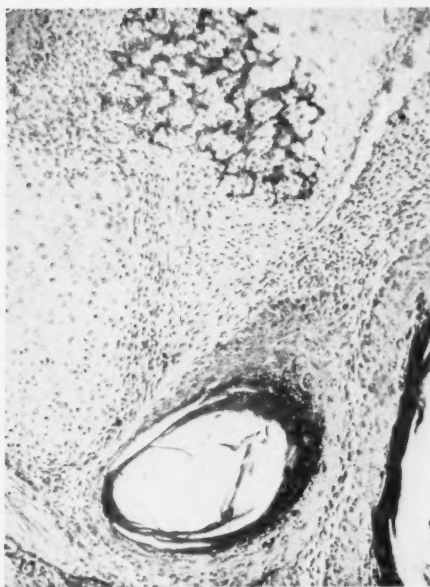


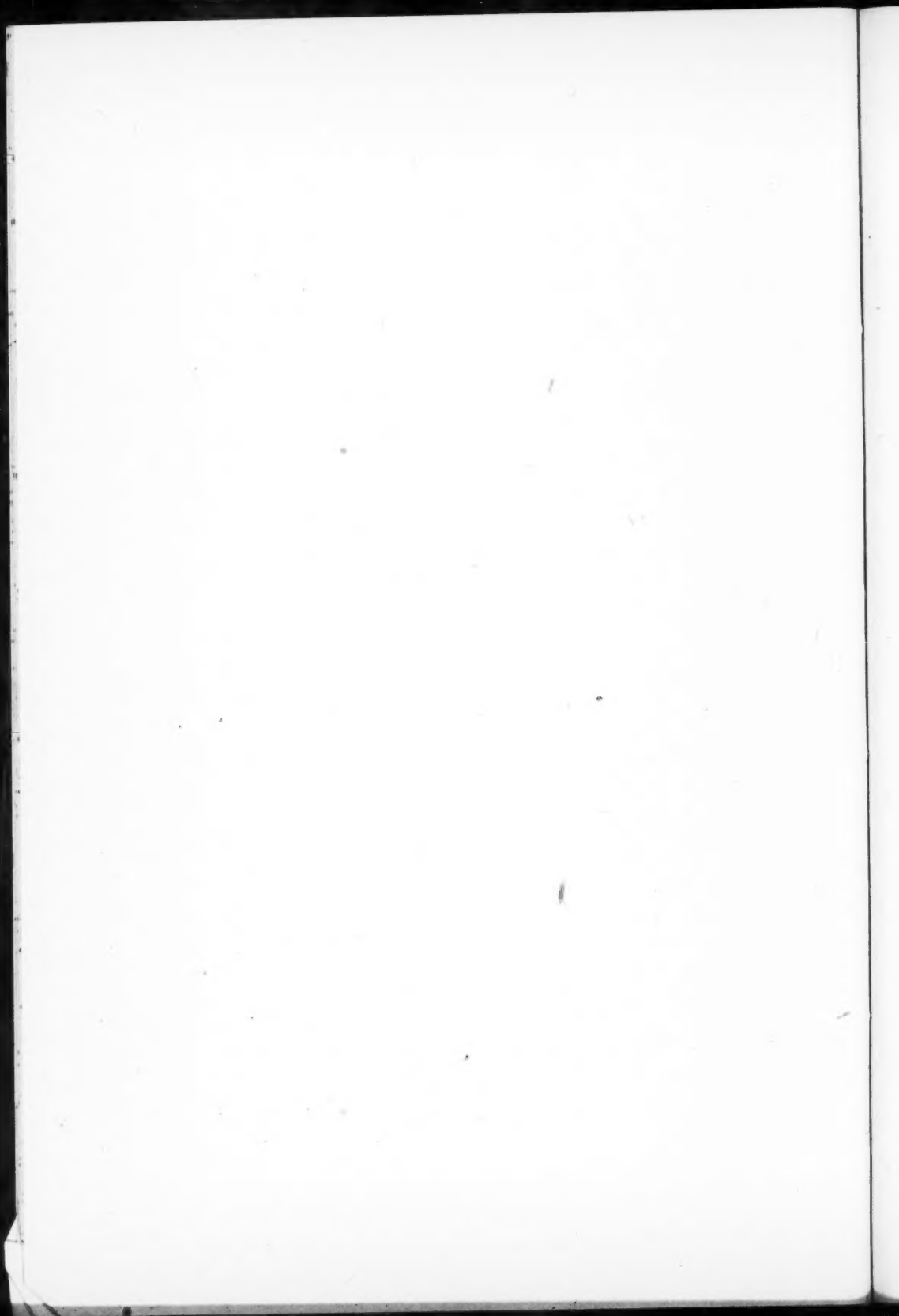
Abb. 2. Teer-Gr., Ratte-Nr. 276. (Magenwand).
9. Transplantationstag. Knochenbalken hier
schorrig; Knorpel sowie Epidermis sehr gut
transplantiert; parakeratotische basophile
Abschuppung der Haut.



Abb. 3. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 10. (Magenwand).
10. Transplantationstag. Unter Aktivierung des
Epiphysengewebes wächst neuerdings den Knochen
balken; in den Zwischenräumen sieht man
beginnende Markentwicklung.



Abb. 4. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 9. (Magenwand).
9. Transplantationstag. Oesophagus schon cystisch
entwickelt und mit überraschend stark vermehrten
glatten Muskeln umgeben.



に取扱つてこの通則を確め得た。

結 論

1. 胃壁及皮下に移植せられた胎兒組織の發育に對して諸種の發癌劑が如何なる作用を及ぼすかを研究した。動物はラツテ、發癌劑は肝癌發生劑たる o-Amidoazotoluol, Dimethylaminoazobenzol, Teer である (Teer の肝癌發生能に就ては著者が別報参照)。

2. 豫め1.5月、3ヶ月、6ヶ月間等發癌劑の飼養後に於て胎兒を移植手術をなし (手術前後2週間發癌劑投與中止)、其の後12ヶ月の觀察を試みたのであるが (第2篇参照)、本篇では移植後短期間 (直後より10日間) の胎兒組織の態度を記載する。

3. 無處置對照動物に於ける手術ミ異り、發癌劑前處置動物は開腹手術に對して極めて抵抗弱く、手術後短期間 (2~3日) に死亡 (所謂虛脫死) するものを相當に出した。その大半は肝硬變乃至前癌的變化進行中のもので、人體の外科手術の場合に類同的現象も見られるものがある。

4. 移植胎兒組織は略々4日目に其多くの組織が障礙高度にて吸収に就くが (腎、肝、脾、肺、横紋筋、骨梁、骨髓)、略々7日目から増殖傾向が現はれる。而、10日には長期移植時に好發育を遂げるべき組織が一通りその端緒につく (骨端線、骨梁、骨髓、滑平筋、食道、腸、氣管)。

5. 最初より直線的に好發育を示すものは軟骨、皮膚であるが、發癌劑の種類によつて、皮膚の發育狀態殊に角化様式の相違なきが見られる、其外に全移植組織の發育にも相違が生じてゐる。

6. 概して、對照群の胎兒組織發育は最も良好で、o-Amidoazotoluol, Teer, Dimethylaminoazobenzol の順位にてこれが低下する。

7. 凡そ、發癌劑による肝變化が著明でないか、或は障礙性の時には移植組織は良好で、肝に増殖性變化 (發癌方向の) の進行中のものは移植組織の發育が不良である。

文獻 第2篇の末尾に記載す。

胎兒移植に際する各種發癌劑の影響に関する研究

第2篇 移植後長期間觀察成績 (圖版 XXI-XXV)

附 腫瘍迷芽説の批判

橋 田 雅 人

京都帝國大學醫學部病理學教室

(昭和 19 年 3 月 4 日受付)

Einfluss karzinogener Substanzen auf übertragenes Embryonal-
gewebe. II. Mitt. Langwährende Beobachtung bis zu
1 Jahre nach der Transplantation. (Tafeln XXI-XXV)

Masato Hashida

(Pathologisches Institut der Kyoto Kaiserlichen Universität)

(Eingegangen am 4. März, 1944)

本實驗の企圖に就ては第1篇の序論に於て述べたと同じであるから再説しない。然し移植せられた胎兒組織が長期間宿主體內に在つて如何なる経過ををるかといふ問題は最も興味あるところで、本論に取扱はんところは即それである。勿論、移植の良経過を取るものは、第1篇に於て記載せる如く豫め移植後の數日間の障礙期を突破して、早くも第5日位より次第に増殖の途に就き、既に10日後には一度吸収し去つた骨及骨髓組織の如きすら新しく骨端部の造骨及これに續く骨髓形成によつて形造られ、向後の發育組織の豫想を許すやうになるのである。従つて、本論の主觀察點たる長期觀察成績は、前篇に述べた短期間所見とは密接なる關係を有するものである。唯、短期間觀察に於ては、前處置して投與した發癌劑の効果が主導性を帯びるに對して、長期觀察に於ては、かゝる前處置に基く條件の外に、更に、移植後に於て投與される發癌劑の影響が加つてくる。従つて移植組織に對して此度は直接發癌劑が作用することを考慮せねばならぬ。尤もこれに際しても、同時に該發癌劑の全身作用を没却することは許されないし、殊に、發癌劑が肝臟に對して愈々効果を發揮する時期に踏入れる譯であるから、益々以て、肝病變進行の影響を考慮せねばならぬ譯である。

實驗動物及同方法

動物：80~100g 健康ラツテ 870 匹、及外に妊娠ラツテ。

飼養方法及發癌劑：第1篇記載に同じ。これ等ラツテは1.5月、3月、6月、1年間の前處置期間の後に胎兒移植を行ふ。移植を受けたラツテは術後2週間發癌劑投與を中止し、後は前處置期の半量の發癌劑にて飼養し、長期觀察續行。移植は胃壁漿膜下及臀部皮下に行ひ、動物斃死後移植發育物に骨組織の發育が旺んに行はれる爲、10%フォルマリン固定、更に自家考案1%硝酸フォルマリンの脱灰及5%硫酸普達水中和を用ひた。

實驗成績

一般状態： 豫定では移植後一定期に屠殺觀察する積りであつたが、既報の如く前處置後動物の手術に對する抵抗は頗に減じ、殊に發癌剤にて1ヶ年飼養前處置を行ふたものは、各群共移植手術後數日以内に死滅した。従て、肝癌ミの併行關係を窺ふことは不可能となつた。本篇報告材料のラツテ剖検時一般所見は第1表の如くである。

移植組織の肉眼的所見(第1表参照)： 表中—は吸収、÷は移植時より縮小、+は移植時同大、++は麻寛大、+++は小豆大、++++は豌豆大、+++++は蠶豆大以上に夫々増大せることを示してゐる。

第1表 實驗成績

實驗群	動物號	性	移日 植後數	前日 處置數	體重 (g)	身長 (cm)	肝重 (g)	脾重 (g)	腎重 (g)	腦重 (g)	移植片 發育度	
											胃壁	皮下
對照群	127	♂	240	0	185	15	8.3	1.5	1.0	1.7	+++	—
	126	♂	270	0	178	13	6.9	1.2	1.2	2.1	+++	—
	124	♂	270	0	136	14	9.4	1.0	1.0	1.0	+++	+++
	404	♂	331	0	120	12	2.5	0.7	0.7	1.8	+++	—
	計4匹平均		298	0	179	13	6.8	1.2	1.0	1.9	+++	+
o-A 群	130	♂	101	45	150	13	7.9	0.8	1.2	1.8	+++	—
	282	♀	69	90	175	13	5.7	0.5	1.0	1.9	+++	+++
	284	♀	136	90	133	13	6.8	0.6	0.9	1.7	++	—
	281	♀	142	90	192	14	10.8	0.8	1.0	1.8	+	+++
	301	♀	169	90	126	14	4.3	0.5	0.5	1.9	+++	÷
	307	♂	199	90	155	14	9.2	1.6	1.2	1.8	+++	+++
	280	♀	214	90	135	13	6.0	0.5	0.9	1.8	—	+++
	303	♀	240	90	118	13	5.2	0.5	0.6	1.7	+++	—
	計8匹平均		159	84	148	13	7.0	0.7	0.9	1.8	+++	+++
Dim 群	134	♂	320	45	150	12	6.5	0.7	1.0	1.9	+	÷
	91	♂	355	45	194	16	11.5	2.9	1.2	2.2	—	+++
	114	♂	365	45	269	16	16.2	1.8	1.8	1.8	++	+++
	286	♂	365	90	281	15	15.0	1.2	1.4	2.0	+++	+++
	計4匹平均		260	56	227	15	12.3	1.7	1.4	2.0	++	+++
Teer 群	230	♂	90	45	170	15	7.0	1.2	0.9	1.8	+++	+++
	229	♂	123	45	111	11	3.2	0.5	0.8	1.9	++	+++
	232	♀	368	45	170	13	9.0	1.6	1.0	1.6	÷	++
	278	♀	146	90	108	12	4.8	0.8	0.8	1.7	++	+++
	354	♀	26	183	85	11	3.0	0.5	0.6	1.7	++	+++
	160	♀	332	183	153	13	10.3	1.2	1.0	1.8	+++	+++
	計6匹平均		181	99	137	13	6.2	1.0	0.9	1.8	++	+++

移植組織の發育概況： 皮下移植をせる局所皮膚は炎症其他異狀を呈せず、4~5日後には發育傾向をさるものは徐々に隆起し、10~14日後は明確に腫瘤を認め、50日前後に到れば最高の發育を遂げる。但し移植後4~5日後に、或は一度高度に發育せる

後に吸収を起すものもある。發育局所は健康皮膚にて被はれたる橢圓型半球狀腫瘍で、周圍組織は明かな境界を有し、皮膚、苗床組織との癒着輕度、軟骨樣彈力あり、表面不平滑である。之を剖検するに、下在筋層面は稍々平滑、對皮膚面は半圓型の蒲筍形にて大小の顆粒狀結節を作り、全表面結締織性被膜を有し、鬆粗結締織にて四圍組織と連つてゐる。色は全般に淡黃褐色で所々灰白色或、暗赤色の斑點を有す、一般にゴム樣硬度を有するも、骨樣小硬固物を混入せるものもある。胃壁のものは皮下のものと同様、同一所見であるが此は形は球形を呈し、必ずしも一塊として發育せずして、中には移植局所より溢出して胃漿膜面に或者は腎近接部位に發育せるものもある。

移植組織の發育状態を見るに、移植後 10 日迄に吸収するものは對照群に無く、各實驗群を通して 1.4 割、11~200 日に 2 割、201~315 日に約 3 割である。即、移植胎兒組織は或期間は或程度の發育を營み、此の期を過ぎれば吸収が起つて来る。又發癌劑投與群は對照群より移植組織の發育が不良であり、o-A 群及 Teer 群は(殊に前處置 3 ヶ月のもの) Dim 群より發育良好である。一般に前處置長期の場合程不良である。尚、對照群は皮下よりも胃壁に、o-A 群並に Teer 群は皮下並に胃壁共に、Dim 群は胃壁よりも皮下に於て發育良好の傾向がある。

組織學所見： 移植胎兒組織と共に、該例の肝臟所見を第 2 表に要約し表示した。

長期間移植胎兒組織の發育に關する總括

胎兒移植後 10 日間の觀察にて、既に吸收せらるべきものは移植後 4~5 日で消滅し、更に發育す可き組織の多くが 10 日頃には充分發育の端緒に就くことを認め得た(第 1 篇)。然し是等の移植組織が長期間の發育中に更に多種組織の發育し來ることを知つた。蓋し、此等諸組織はその分化度に於ても進み再生力緩徐であつて、初期に於ける觀察時に未だ不分明であつた。即、1. 中樞神經組織(胃壁に 2 例)、2. 交感神經節(皮下に 1 例)、3. 神經纖維組織(皮下に 1 例)、4. 脈絡膜組織(皮下に 1 例)、5. 甲状腺(皮下及胃壁に各 1 例)、6. 副腎(皮下及胃壁に各 1 例)、7. 胸腺(皮下に 2 例、胃壁に 1 例)である(此等に就ては特記事項として後述)。其他、最も容易に發育した組織は、A. 外胚葉として表皮組織、B. 中胚葉として軟骨、骨、骨髓、齒牙等であり、C. 内胚葉として腸管、食道、氣管の類である。而、此等組織の中から癌腫樣增殖組織(膠樣癌 2 例、圓柱狀上皮癌 1 例)、前癌樣組織(1 例)、腺腫(1 例)に相當する組織の發生しつゝあるのを認めた。

移植良好組織並にその發癌劑飼養によりて與る變化に就て： 投與せし發癌劑の種類に應じて移植組織の發育状態に相違のあることは既に注意した。例之 Dim は胃壁の移植は皮下のものより發育が不良である。これは本發癌劑の直接作用が胃壁に於ては強度に現れて胎兒組織の發育に影響したものと考へられる。同様に夫々の發癌劑は肉眼的及組織學的に該發癌劑固有の作用を移植組織の發育様式に向つて與へてゐる。今一般組織の長期間發育様相を述べ、續いて此等發癌劑の特性の影響に言及する。A. 外胚葉組織： 表皮一孰れの場合にもよく確認せられ、囊腫化し内に角化落屑物を容れ、これと關連して毛嚢、毛髮、皮脂腺の發育が認められた。然、單に角化落屑物を容れたのみでは之が表皮であると斷定は出來ない。何故なれば、1. ラッテ前胃は生理的に角化扁平上皮にて蔽はれ、又、2. 食道の如きに於ても、その扁平上皮の化生によつて(往々食道癌に見る)角化を呈することがあつても構はからである。唯、短期間並に長期間の觀察

所見から、1. 前胃組織の発毛は考へ難く、2. 食道の發育時には殆ど毎常滑平筋層の輪狀發育(前胃に對しても同様)が認められる點より、凡そ、此等を表皮囊腫と分つことが出来る。乍然、1個の定型的表皮囊腫壁の一部分に數密なる發毛が認められ、他一部分に於て、全く發毛の認められざる場合のあることよりすれば、發毛を缺くもの凡て食道乃至前胃と見ることも憶断に陷ることとなる。又、表皮が4, 5層を出でない中に角化を呈し來るに對して、食道上皮は10層近くも上皮層を存し、且、角化傾向も緩徐である(其他に後者には前記の如く滑平筋輪が多くは存する)といふことも相違たるものである。表皮囊腫は組織學的に胃壁内たると皮下たるとの相違はなかつた。然、飼養發病例中 Teer 群は特に顯著なる特異性が認められた。即、此群の角化組織が所謂 Parakeratose の傾向強く、角化落屑物孰れも強嗜鹽基性の染色を呈するに對して、兩餘の群の角化に於ては一般に嗜酸性の角化落屑物を認めたといふ點である。從つて當然 Teer 群の角化表皮囊腫ではその顆粒層が頗る明瞭に認められる。又、増殖肥厚せる表皮の基底層が真皮層に向つて、増殖芽を侵入せしめるが如き増殖様式も Teer 群にのみ認め得た所見であつた。明にこゝに與へた Teer の表皮増殖に對する直接作用に該當するものが認められた譯である。即、Teer の皮膚病發生能力なるものが單なる塗布部位に對する増殖促進作用たるに止まらず、何等かの表皮細胞に對する親和性によることを惟はすものがある。B. 中胚葉組織：之は軟骨、骨、骨髓組織、齒牙等である。其中、軟骨の發育は最も強力に既に短期間移植所見に於て述べたものが其儘と長されたと見做し得。而も其面積の上から觀じて軟骨は其儘の状態であるものの(氣管軟骨の如きは纖毛上皮囊腫壁に長く薄層として發現する)外に、明に骨組織への分化が認められる。それには肋骨の如く軟骨の周邊部から化骨の生ずる場合(此種のものは長期間其儘で止まるか或は化骨が全域に及び小骨となる)と立派な軟骨細胞柱を持つた骨端線の形成と、これに續く骨質の形成とである。此等の相違は既に約束された原基の性格に負ふものと考へられる。按てこの骨端線から生ずる骨梁は餘り豊富ではなく、長期例ではそのまゝ骨梁形成を停止し、從つて、その外側のもののみが菲薄なる骨皮質と提議して一見長管狀骨の形態をとるのである。尙、骨窩には骨髓組織が充満發育してゐる。このことは既に移植後10日に於て認められた傾向ではあるが、更に此等骨髓組織には立派な太い榮養血管が一本侵入し、それが骨皮質を越えると共に放線狀に骨髓組織中に分歧し、完全に榮養を與へてゐることである。又、本骨髓は時に脂肪醗化し($1/3 \sim 1/2$ 稀に全部)來るのを認めるが、この際榮養血管が如何なる態度をとるかは次の機會に述べる。尙、骨髓内細胞成分は該動物の長管狀骨に見る造血像と同様、竈狀の赤芽球竈、彌蔓性の骨髓細胞竈が前記の榮養血管周圍に増殖し、更に骨髓巨細胞も見られる。又、骨髓に限つた現象ではないが肥胖細胞が移植組織内に其結締組織に沿ふて發現する。而もこの骨髓外の嗜鹽基性顆粒細胞と同種のものが其儘骨髓内にも發現し來りて明に組織肥胖細胞が存在することが證明せられる。若し今、組織肥胖細胞と血液嗜鹽基性顆粒細胞とを區別して取扱ふとすれば、骨髓内にはこの兩者が混在しなければならぬ。尤も血中嗜鹽基性顆粒細胞をば組織肥胖細胞の其儘小型になつたものと解するとすれば問題は簡單であるが、今、直に決定することを憚る。齒牙組織の發育は相當に良好で、各群をじて7例に及び、脱灰されてはいるが、珐瑯質、象牙質、白堊質を存し、且、畸形化するものは殆ど見ない。尙、孰も立派な齒槽骨に該當する菲薄なる骨梁よりなる骨組織が基底部を掩ふて發育し、これから齒髓を経て榮養が給與されてゐるのを常としてゐる。齒槽骨と齒牙の發育は常に同伴してゐた。尙、全例共に齒冠の形態より推してラッテ白齒の發育せるものと考へられた。中村氏の家兎齒牙原基の移植に關する實驗的研究に於て、移植齒牙

第2表 移植組織と肝變化的關係

實驗群	動物號	處置期間 移植前	移植後	移植部位	移植組織の發育狀態					肝臟組織學的所見
					外胚葉	中胚葉	內胚葉	特記事項	總括的所見	
組	124	0	240	胃	表皮中	骨中, 骨髓中, 軟骨+	腸管中	膠樣筋, 中樞神經	發育旺盛	肝細胞肥大, 原形質透明(糖原形成良好)星芒細胞肥大著しくなり, 血色素沈着, 一般に鬱血。
	126	0	270	皮膚	表皮中, 毛囊+, 皮脂腺+	骨中, 骨髓中, 軟骨+, 骨端線	氣管+	甲狀腺, 胰腺	發育旺盛	肝細胞肥大, 原形質透明(糖原形成良好)星芒細胞肥大著しくなり, 血色素沈着, 一般に鬱血。
	127	0	240	胃	表皮中	骨中, 骨髓中, 軟骨+, 骨端線	小腸中, 食道中, 氣管中	—	一般に可	肝細胞素來小, 星芒細胞肥大, 門脈鬱血強し。
組	127	0	240	皮膚	表皮中, 毛囊+, 皮脂腺+	骨及骨髓+(吸收中)	食道+, 氣管+	—	可, 但し骨は吸收。	肝細胞常, 星芒細胞肥大, 血色素沈着強, 一般に鬱血。
	404	0	313	胃	表皮中	骨中(吸收中)	—	膠樣筋	—	肝細胞素來僅に素小, 星芒細胞肥大, 血色素沈着著し, 一般に鬱血性。
	130	45	101	胃	表皮+, 變性萎縮狀態	骨, 骨髓, 軟骨, 齒牙(齒槽骨)(總て吸收中)	—	—	一般に吸收後	肝小葉周邊部嗜鹽基性の肝細胞にて占められる(改裝の途に就く)肝細胞中等大, 脂肪空胞あり, 結節性肥大に不到, 一般に鬱血。
組	280	90	214	胃	表皮中, 毛囊發育可	骨中, 骨髓中, 軟骨+, 骨端線	腸管中, 食道中	—	發育可	肝小葉改裝不充實, 肝細胞再生明瞭ならず, 肝細胞肥大僅, 星芒細胞肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血強し。
	282	90	69	胃	表皮中, 毛囊+, 皮脂腺+	骨, 骨髓, 軟骨共に旺盛	腸管中	—	發育旺盛	肝小葉改裝を呈す, 結節肥大の初期の形を局所的に備ふ, 肝細胞の原形質大(糖原に富む)。
	284	90	136	胃	表皮中, 毛囊, 皮脂腺+	骨, 骨髓, 軟骨共に中, 齒牙(齒槽骨)中, 骨端線	腸管中, 氣管+	—	發育可	肝小葉改裝の像明でない, 肝細胞素來僅に素小, 星芒細胞肥大, 血色素沈着著し, 一般に鬱血性。

301	90	胃	表皮中, 毛蓋少	骨, 骨髓, 軟骨發育旺, 齒牙(齒槽骨)中, 骨端線	腸管中	—	發育停止狀	肝小葉改變輕度, 小葉周邊再生像あり, 肝細胞小型で密, 星芒細胞肥大, 血色素沈着。
303	90	胃	皮	骨梁厚し	腸管中, 氣管中	甲状腺, 齒槽的腺	(—)	肝小葉改變著明, 肝細胞再生, 但し結節性肥大到不到, 星芒細胞僅に肥大, 血色素沈着輕度, 一般に鬱血。
307	90	胃	皮	骨, 軟骨中, 骨髓中, 齒牙(齒槽骨)中, 骨端線	—	中樞性神經	發育盛	肝小葉改變を示さず, 肝細胞索微小, 靜脈鬱血, 星芒細胞肥大, 血色素沈着, 小葉周邊の再生は輕度。
281	90	胃	皮	骨, 軟骨, 軟骨中, 骨端線	腸管中, 氣管中	副腎	發育盛	肝小葉改變傾向(局部的), 小葉周邊に肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血。
134	45	胃	皮	骨, 骨髓, 軟骨中, 骨端線	腸管中, 食道中	(—)	發育盛(骨は吸收)	肝小葉改變傾向(局部的), 小葉周邊に肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血。
91	45	胃	皮	軟骨中(萎縮性)	—	(—)	發育盛	肝小葉改變傾向(局部的), 小葉周邊に肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血。
114	45	胃	皮	軟骨中(萎縮性)	腸管中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中	交感神經節	發育盛	肝小葉改變傾向(局部的), 小葉周邊に肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血。
286	90	胃	皮	軟骨中(萎縮性)	腸管中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中	交感神經節	發育盛	肝小葉改變傾向(局部的), 小葉周邊に肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血。
230	45	胃	皮	軟骨中(萎縮性)	腸管中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中	交感神經節	發育盛	肝小葉改變傾向(局部的), 小葉周邊に肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血。
229	45	胃	皮	軟骨中(萎縮性)	腸管中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中, 軟骨中	交感神經節	發育盛	肝小葉改變傾向(局部的), 小葉周邊に肥大, 血色素沈着, 一般に鬱血。

o-Amidoazotoluol

Dimethylamidazobenzol 亞細亞

織

		(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)		
胃	232	45	368	皮	胃	骨、骨髄、軟骨、骨端線	腸管+	腸管+	腸管+	發育可	肝小葉像を呈し、結節性肥大の傾向。
	278	90	146	皮	胃	骨、骨髄、軟骨共に+	腸管+	腸管+	腸管+	發育可	肝小葉像を呈し、結節性肥大の傾向。
	354	183	26	皮	胃	骨、骨髄、軟骨共に+	腸管+	腸管+	腸管+	發育可	肝小葉像を呈し、結節性肥大の傾向。
	160	183	332	皮	胃	骨、骨髄、軟骨共に+	腸管+	腸管+	腸管+	發育可	肝小葉像を呈し、結節性肥大の傾向。
Teer											肝小葉像を呈し、結節性肥大の傾向。

原にはよく發育し最大83日の發育の後に吸収せられる程のものは少きも、諸組織の形成は混然として寧ろ、齒牙腫の組織像に類似し(肝に移植された30日例に、増殖した2個の硬組織間に軟性胚嚢腫の像を認めたもの1例あつた)であるのに比して、本實驗の示す齒牙發育状態は注目に値するものである。血管腫、淋巴管腫或は腎組織に該當するものは見なかつた。然し一度ならず未分化の辜丸組織に遭遇したが、それと決定し得ないので記載より省いた。發育期が此等組織に及ぼす影響は、前述の如く Dim 群が胃壁の移植組織發育を碍げるが、中胚葉も同様である。然し特に組織特有の障碍作用としては、Teer 飼養が軟骨組織の發育に不良なる影響を與へることである。このことは表に示された以上に組織學的に確認せられた。従て又、骨端線の發育も障碍せられ、骨皮質には多孔性骨質に見る如き所々に缺損が生じ、又骨端線の凹凸不正となり亂れて來てゐる點と考へ合せると佝僂性變化と軟骨營養障礙症との合併状態を將來してゐることが明である。余は曩にラツテの Teer 飼養實驗報告をなしたが、此等の動物に於ても、其長管狀骨の骨端線が亂れて軟骨細胞柱の萎縮とを伴つてゐることを認めてゐる。Teer 飼養群の胎兒細胞の骨端線が亂れるといふことは宿主骨に變化の生ずることと同一理由に基く共通現象たるに過ぎない。C. 内胚葉組織：消化管の發育は良好で、殊に腸管は表皮の發育に匹敵するものである。食道は表皮のどこでも觸れた如く一部が角化する能力があると見做らば、前述の記載よりも多い率に於て成功してゐると考へねばならない。胃粘膜の腺組織が高い特徴をもつことは其儘移植時に再現し難いのではないかと思はれるが、これは唯1回だけ増殖しつゝあるのを認めたのみである。爾餘の場合には概ね絨毛構造をとつた小腸に該當する囊胞が主として發生してゐて、それに大腸部位が混じてゐるかどうかは決定が困難であつた。氣管には絨毛上皮とこれに附隨して軟骨輪の存することでもつて區別が容易である。概して、腸管の發育の良好の場合には食道や氣管も併存する傾向があつた。腸管や食道には毎常滑平筋の立派な筋層組織が輪狀に發達してゐる。かく消化管の完備せる構造は消化管囊腫の形成が相當に分化したものであることを物語る點に於て興味がある。發生機制學の研究に於て Holtfreter が内胚葉と中

胚葉とを同時に培養することによつて腸管様管狀構造の發達し來ることを記載してゐるが、この場合には *Holtfreter* の兩棲類動物組織で認めたものを更に余は哺乳動物に於て認め、且、滑平筋の有機増殖にまで持來し得たところに進歩があると思ふ。此等粘膜と滑平筋との協力増殖には神経の作用を必要とするや、余の材料ではこれに言及する検索を了してゐないが、これを肯定し得るものと考へられる。然し、此等の筋層間には神経節に該當するものは確認してゐない。此等腸管の粘液腺から分泌せられる粘液は局部的な剝離上皮を浮べて、一見、凝固壞死組織を思はせる状態に（一部に濃淡あるも）内腔に充満してゐる。

移植組織中に發現する特殊組織に就て： 移植組織中珍しき組織の長期増殖に就て述べる。神經組織、内分泌腺の如きである。此等は移植後 10 日間に於ては未だその存在を確認するに足る増殖を呈しなかつたけれ共、よく原基の殘存して、時と共に次第に一定の發育を遂げたものと見做される。1. 中樞神経中、全く大脳皮質に一致するものは 2 例に認められ中等大の錐體細胞を混へ、其間に膠細胞を分布せしめてゐる。此等の構造は發育が一定期後に消極的になつたものの如く、その周邊部には特に顆粒細胞（神經組織の變性壞死物を喰喰せる）が恰も黄色腫を見る如く群存してゐて特有の像を呈し、又、其外周には結締組織の増殖も不整形に見られ、これ等は共に吸收過程を物語るものである。然し、此等と全く離れて好發育を遂げた神經組織はその毛細血管の分布に於ても全く正常の腦實質に等しい。如斯神經組織の發育せるは 2 例 (Nr. 124, 286) 共胃壁である。此外に皮下に交感神經節と見做さるゝ組織が他組織間に介在するのを認めた (Nr. 91)。然しこれは皮下であるから移植後の發育產物と見做すべきものである。2. 甲状腺の移植に成功したものは胃壁 (Nr. 303) 及皮下 (Nr. 124) に各々 1 例であるが、固有の生理的甲状腺構造のもので結締組織間に發育してゐる。此等は 240 日及 210 日に及んで、尙、生理的構造を保存し得たことは注目すべきである。3. 副腎皮質組織は o-A 群 (Nr. 307) 及 Dim 群 (Nr. 286) に認めたが共に正常副腎に似て唯髓質を缺くのみであつた。血管が中心部より放射狀に皮質に向ひ、網狀層、束狀層、絲狀層れもその態採を具備してゐる。唯、類脂肪に貧なる爲に原形質の嗜酸性強く、肝細胞索の發育せるに非るやを思はしめた程であつた。尙、此組織は全く整然としてなり、皮質腫瘍に認める如き腺腫性増殖は認めない。4. 胸腺、これは皮下 (Nr. 286, 354) 及胃壁 (Nr. 229) に發育を就げ、一見淋巴腺様の觀を呈してゐるが、髓質構造の完備竝に不完全なる *Hassall* 小體（多くは角化を呈せず）の存することによつて鑑別し得たものである。胃壁のものは 123 日皮下のものは 365 日及 123 日の例である。

以上神經系及内分泌腺の移植がかくの如き長期間に亘つて成功し、孰れも略く正常の形態を保つてゐたことはこの種組織の移植としては全く前例に見ないところで、又、胎生組織を以てする移植が此等内分泌腺移植成功の目的（治療的と否とに拘らず）には適當してゐることを物語るのがあ。尙、發癌飼養のこれに對する影響は例數の少いことであり論を控える。

移植組織の腫瘍様増殖に就て 附、腫瘍迷芽説の批判： こゝで吟味す可き問題は二者に大別し得る、第 1 は前述の如き長期間を経て増殖し續けた胎兒組織が所謂畸型腫 *Teratom* と同一視し得るや否や、第 2 は此等移植組織の間に増殖し來つた癌腫様乃至前癌様増殖に對する解釋の問題及び此等兩者の相互關係論である。先づ、胎兒粥の移植によつて斯如發育を遂げた組織が全體的に見て畸型腫と如何なる點で相違してゐるかといふに、元來、畸型腫の定義としては個體の發育が全く統制を缺き、其結果個々の臓器が無秩序、且、モザイク様に増殖するといふに在る。畸型腫は直に惡性腫瘍たることを要しない。この意味で畸型腫と惡性混合腫瘍との關係は後に論

する如く、別個の存在である。如斯立場に立つて、余の移植組織を見るならば、余の移植好發育を遂げた胎兒組織は何等畸型腫の形態學的定義に背くものではない。唯、畸型腫に於ては先天的に1個のベルゾンの内部に於て、分化途次の迷入組織が増殖を遂げるといふに對して、余の實驗材料にはこの迷入組織に換えるに外部より胎兒組織を移植したといふ點に相違を持つてゐる。即、發育組織の由來を考慮せず、單に増殖の形態學的様相にのみ留意するならば兩者には何等區別せらるべきものはない。従つて余のこゝに示し得た組織は當然畸型腫性増殖組織と呼ぶことを許される譯である。乍然、一般に畸型腫の組織を詳細に觀察するに、如何にもその個々の組織断片の間に移行が證せられ各種組織間に自由自在なる轉化能が具備されてゐるかに見えるに對して、余の材料は前記の如く、如何にも個々完了せる臓器形態を頑固に保つ點に於て異つてゐるといふことが駁論とせられるかも知れない。乍然、これは畸型腫にとつて根本的問題に觸れる程のものではない。何となれば、一見自由なる轉化像を呈するものは一つには迷芽(乃至移植片)の分化度の低いことと關係せしめて解し得るのであり、移植片が分化度に於て低き程この種の自由なる轉化が期待せられるのである。従つて、兩者の間に何等形態學的取扱ひに差別を附する必要はないのであつて、第1の問題に對して余は明瞭にこれを畸型腫として取扱ふことの差支えないことを云ふものである。次に第2の問題に入ると、余の移植胎兒組織間からは前述の如く膠樣癌、前癌的腺腫及び腺腫に一致する組織像を認めたと、此等は總て消化管の粘膜の増殖によるものである。全體的に云へば、癌樣組織は對照群に頗る高率であつて、腫瘍の大きさも圖に示す如く頗る大きい。余は移植胎兒組織の増殖物を畸型腫と同一視せると同一の論據によつて、此場合の癌樣増殖も亦敢て癌と見做して憚らぬものである。概して腸管の好發育を遂げることは前述の如くであるが、其際、腸管囊腫には孰れも滑平筋の輪狀發育が具備せられてゐる。それに對して、これとは全く別個の發育様式なものを此等の惡性腫瘍樣組織である。即、異所性増殖の名の如く、個々の腺組織が癌腫に見られる如く獨立して、増殖し限局化せられる傾向なく、特有の幼若なる結締織性間質を伴ひ乍ら増殖を遂げてゐる。此等の點は周圍の整然たる移植組織中に奔放なる新生組織が介在増殖しつゝあるものとして、癌腫樣性格の具備された如き觀を呈してゐるのである。且、又、此等の部の上皮は他部位と異つて特に核分裂像も頻繁であるから、この2點から癌腫と見做て差支えないと思はれる。然し、轉移像には未だ接してゐない。其の中の對照群の1例(Nr. 124)の膠樣癌は胃の漿膜下から筋層を経て、粘膜下に露頭し、大きく並に發育に於て立派に癌腫の資格あるものである。これに對して、他群のものは未だ胃粘膜に露頭する程ではないが増殖像に於て明かに前者に劣らざるものであつた。前癌的變化に於てはその組織増殖は前者に頗るが範圍の未だ廣からざるもの、腺腫は胃粘膜の増殖が腺腫樣(恐らくは正常消化管内にある場合にポリープとして認識せらるべき組織)のものである。

此等の増殖組織は特に余の研究上に於て期待を以て迎へるところのものであるが、凡そ、單なる腸管囊腫と如何なる點で相違するものであらうか。腸管の發育には滑平筋(恐くは又神經系の支配的再生を伴ふか)の増殖が完備せる點で全く臓器といふべきものであつた。然し此等の組織から腸管囊腫化の傾向を窺ふにはこの滑平筋(による消化管腔形成)の支持を喪失せしめるにあると思はれる。正に如斯場合が癌腫乃至腺腫樣組織として認められるものである。吾人がEmanzipationなる語を用ひて呼んだものは正にかゝる臓器傾向を掠ひ、組織の簡單化を獲した場合のことであつて、腺上皮の發育が最低限度の間質結締織組織を伴ふに過ぎない場合のことである。一時癌腫の發生には上皮と結締織との解離的増殖を策するに在るかの如く考へられた(山極

氏) 場合もあつたが、本組織像よりすれば、上皮と結締組織との解離のみを以つてしては上皮性腫瘍の特徴は捉えられたと云ひ難い。寧ろ一步濁つて臓器性からの解除といふ如き範疇が(之は高次ではあるが)必要となつて来るのである。而、臓器性からの解除といふ言葉には Ribbert の云ふ如き Gewebsspannung の解除に當る莫とした意味しか與へられないかも知れないが、それは決して没却出来ないものである。而、一方にかゝる臓器性性格の喪失と該組織細胞の増殖能の獲得とが兩々相俟つて癌腫化を齎すものと云はねばなるまい。癌腫化し得べき増殖能を細胞が獲得するといふこと自體大問題たるには相違ないが、それは genotypisch のことで phänotypisch には臓器性の解除を重視しなければならぬ。其爲には本實驗の移植組織間に認め得たところの2種の増殖様式、即、臓器型増殖と組織型増殖とが凡そ重要な示唆を與へるものである。こゝに臓器型増殖と呼ぶものは換言すれば畸型の増殖に該當するものである。而、從來癌腫組織と肉腫組織を別つ爲めに類臓器性腫瘍 Organide Geschwulst 並に類組織性腫瘍 Histioide Geschwulst の呼稱を用ひる(Virchow)けれ共、それは寧ろ一段づゝ引下げて、癌腫をば類組織性腫瘍 Histioide Geschwulst とし、肉腫をば類亞組織性腫瘍 Subhistioide Geschwulst と呼ぶべきことが當然の歸結として提案せられるのである。而、同様の論調を以てすれば、從來系統的腫瘍と云はれた畸型腫こそ Organoide Geschwulst と呼ぶのが適當である。扱、胎兒移植時にかく旺盛なる癌腫様増殖を遂げしむる因子(Hanseman, Beneke 参照)は未だ闡明された譯ではないが、この腫瘍性吟味より譲つて、前に述べた好發育を遂げつゝある各種臓器なるものは決して簡単に混合腫瘍として取扱ふべきものではなく、移植片の増殖分化(畸型性増殖)であると考へなければならぬ。而、移植組織の癌腫様組織への増殖性は更にこれと異つて旺盛な増殖様式を新しく獲得したと見るべきものである。

以上の關係を模式的に再述すれば

増殖種類	肉腫性増殖	癌腫性増殖	混合腫瘍性 惡性増殖	畸型腫性増殖
形	Virchow の分類	類組織性腫瘍	類臓器性腫瘍	畸型性混合腫瘍
式	余等分類 (天野 橋田)	類亞組織性腫瘍 Subhistioide Geschwulst.	類組織性腫瘍 Histioide Geschwulst.	類組織性一類 亞組織性腫瘍 Histioide-Subhis- tioide Geschwulst.
				類臓器性腫瘍 Organoide Geschwulst.

勿論、本表には良性腫瘍を除いてゐるが、それは肉腫性増殖と癌腫性増殖との中に夫々對應して位置せしめることによつて理解出来る。又、胎生腎臟混合腫瘍の如きは正に Cohnheim の迷芽腫論の好材料となつたものであるが、これは Mesodermom の名によつて呼ばれ得る如く、中胚葉の原基たる細胞が惡性増殖能を獲得するものと見做すべきもので、單なる畸型腫性増殖とは大いに異つてゐる。これに較べれば余の移植胎兒組織より發生した癌腫様増殖なるものは、該胎兒組織が相當に分化の進行したものであること、従つて、多分化能が最早、此場合には喪失されてゐる爲に混合性惡性腫瘍を發生することが出来なかつた事も首肯出来る。即、實驗方法の都でも觸れた如く、胎兒移植が約 1.5~2.0 程程度の材料によつて最も好成績を収め得るといふことには、必然的に、ある程度の分化終了材料(發育胎兒)が本目的に好適してなり、これより幼若なる胎兒では、假令、その組織の保有する多分化能といふ點で多くの興味ある問題を抱藏するにせよ、事實移植組織の宿主組織内にて充分適應し難いといふ憾をもつてゐる譯である。これ吾々の方法で偶々發生せしめ得た 惡性増殖が、混合性惡性腫瘍の形式をとらず、癌性増殖(乃至は

Askanazy の場合の如く肉腫性増殖)を呈する”以である。

かく、余の場合混合性悪性腫瘍を発生せしめ得ざりしことは、顧みて次の思索へ進ませるものがある。凡そ、悪性増殖を呈する能力は胎生的に退化の状態にある時最も旺盛に發揮せられることは一般病理學上の原則として受入られてなり、唯に、余の胎兒移植實驗の對照群に於ても癌様増殖と見做されるものが高率に(4例中2例迄)認められた。然しこれと全く相反する命題が本實驗から汲出される。即、胎兒材料に於て悪性腫瘍化し得る組織としては、それが癌腫を作るものもあれば、混合性悪性腫瘍を呈するものもあり、孰れの成熟度にある組織も亦それなりに悪性腫瘍性を獲得し得るといふことこれである。即、分化の低度であるといふ事 Hansemann の最初の意味での Anaplasie)の外にこれと離れて悪性腫瘍化を起し得る因子が必要である。尤も此の後の因子は余の實驗に於て見られる如く、ある程度まで分化度の低い胎兒組織に於て發現し易いものではあるが(かくの如き立場に就ては Borst の想定あり)、然し兩者はあくまで別個の因子として研究せられねばならない(かの内分泌腺腫瘍の如きはこれの他端の例で、その多くは良性の増殖域に止まるものであり、且、ある程度の機能を保持するものではあるが、孰れにもせよ、その分化度を保持せるまゝ増殖性が獲得されつゝあるものである)。

余の本研究の豫報後に於て緒方博士が disharmonische Geschwulst と disontogenetische Geschwulst と孰れもその悪性腫瘍細胞と變ずる爲の機構には相違するところなく進行するものとして一元的に兩者を取扱ふことを提案されたが、蓋し、余の胎兒移植の場合に於て此等の關係が最もよく證明せられてなり、胎兒組織にもせよ、成熟動物肝臓よりもせよ、その悪性腫瘍の發する場合には、孰れもこの腫瘍發生一元論的機構に資ふものと解せられる。否、緒方博士の材料の孰れよりも余の材料は氏の說に好都合なるものと考へられる。氏の場合は成熟個體の組織にその材料が求められてゐるが、余はオントゲニーの立場に於ける組織の移植所見によつて、disontogenetische Geschwulst なるものを解析し得てゐるからである。

かくして胎兒移植組織の悪性腫瘍様増殖を観察することによつて、必ずしも胎生的といふことのみが腫瘍の必要な條件ではなく、其あるが儘の状態から一種の増殖相に立入つて異所性を發揮するといふ別個の一面が把握せられた。これ余が胎兒組織こそ癌化し易かるべしといふ臆說の出發點を一部に於て證明し、且、一部に於てこれの背面をなす結論を生かしたものとて注目す可きであると思ふ。換言すれば、悪性腫瘍性の増殖には、既分化たると未分化たると別なく、その増殖相に在つて細胞の増殖が營まれるといふことを意味してなり、この増殖相の闡明には尙、多方面の研究方法を還ねねばならぬこととなる譯である。

蓋し、本實驗の企圖に當つて余はその増殖相を齎す爲に發癌劑飼養を加へたのであるが、該發癌劑は、移植胎兒組織中好發育を遂げるところの種類の組織に向つて寧ろ不關性に近い影響を示したのであつたし、殊にこの發癌劑に鋭敏な反應を呈する肝組織が移植組織中に増殖し來らなかつた爲にこの企は寧ろ不成功に終つた。唯、該發癌劑の全身的作用の一端が移植組織の發育振りに上に窺はれるものゝあつたのは上述の如くである。

發癌劑による肝變化と移植能率との關係：發癌劑は直接作用として移植胎兒組織の發育に影響し得ることは只今述べた如きであるが、其外に此等が宿主肝臓に一定變化(前癌的變化其他)を齎すことによつて、宿主動物の全身代謝を變ぜしめ、こゝに間接的に移植組織の發育に影響することが考へられる(第2表參照)。即、肝に細胞増殖の現はれ來つたもの(Dim 群に多し)に於ては移植胎兒の發育は概して不良である。それに対して、肝の變化が輕度なるか、或障礙像の著し

い例では寧ろ、胎兒組織は好發育を遂げてゐる(第1篇、第2表参照)。

發癌剤使用期間と移植胎兒の發育能との關係：前記の所見から當然結論せられるところであるが、肝の前癌狀態に達したものが胎兒移植に不適當なことは肝のみの變化に負ふものではなく、前處置期間の長期化することによる動物の老齡化及實驗動物の遺傳的關係がある程度の影響を有するものとも考へねばならない。今、此等の問題を吟味するに當つて、別個の障礙となる一條件を先に調べて置くこととする。それは胎兒材料と移植能率との關係である。胎兒材料が良好な場合のみに移植率がよいとすれば、問題は又別となるからである。前記の材料を同時に移植した動物とその移植成績とを比較研究するに、一定日付に移植したものが確に好成績を示してなり、このことは胎兒の好適材料時に於て移植が成功するかに見える。然し立場をへかへて發癌剤使用期間を見ると孰れも3ヶ月前後飼養を行つたものに好移植が出來てゐることが窺はれる。従つてこの3ヶ月とは動物の前處置としては好期であり、1.5月や6ヶ月の時期は前者が發癌剤による高度障害期乃至後者が動物の長期前處置による老衰の爲に移植が不適當となつてゐたことが判る。尙、此等移植には動物の系統といふことが重要視せられるかの様であるが本表で見れば一定條件の下で行へば時と所を異にして購入した宿主動物並に胎兒間に於てもよく好移植を遂げしむることが出来るのである。従つて動物の系統よりも移植時の一過性の諸條件の方が重要視せらるべきことが知られるのである。

結 論

前篇の報告に續いて、移植胎兒組織の長期間の發育狀態を觀察した。且、宿主に與へた諸種發癌剤飼養條件の影響を検した。發癌剤は肝癌發生能を有する *o*-Amidoazotoluol, Dimethylaminoazobenzol, Teer の類である。これ等が肝組織に及ぼした變化を、移植效果との關係をも吟味した。1. 移植後短期間の觀察材料にて(第1篇)述べた如く、10日後には長期に互つて發育すべき臓器胚芽が發育の端緒につくのであるが、此等組織は尙、滿1年の後にも立派に存続し、且、一定の臓器としての形態を整へて來る。例之、内胚葉にあつては腸管、食道、氣管等の囊腫が次第に大きなり、其際、前二者には滑平筋の輪狀發育が完備し、後者には軟骨輪が具備せられてゐる。中胚葉にあつては軟骨は好發育を遂げ、一部は化骨し、又、骨髓を完備して來る。骨には骨端軟骨層の整備、骨髓には正常時様の榮養血管の完備がある。齒牙は比較的良好に發育し、畸型を示さず、孰れの場合にも根部に齒槽骨を備へてゐる。外胚葉として皮膚の發育は最もよく、表皮、毛髮、毛囊、皮脂腺等がよく備り、表皮囊腫を形成する。腔内には上皮の角化落屑物が充ち全く皮様囊腫の像に一致す。2. 如斯、好發育組織乃至臓器は發癌剤飼育によつて一定の影響を受けるものがある。全體的に見て、移植效果最も良好なものは對照群で、*o*-A 群はこれに次ぎ、Dim 群は最も不良である。殊に Dim 群では胃壁への移植が最も不良であるにも拘らず、皮下の移植は比較的見るべきものがある。3. 組織學的に Dim 群の移植組織は一般に發育力が弱い。又、Teer 群では軟骨の發育が貧であつて、移植發育中の骨端線に於ける軟骨發育も悪く、骨多孔性となつて來る。このことは宿主長管狀骨に於ても認めたところのものである。又、Teer 群では他群の場合と異り、表皮角化がバラクラトーゼの状態を保ち、角化落屑物が強嗜鹽基性である(他群では嗜酸性化する)。これは表皮基底部の上皮發育が強

く、上皮芽を下層に送出する態度から見ても、Teer の表皮に對する特殊作用を推測させるものがある。4. 尙、此等好發育組織に伍して、極少數ではあるが中樞神經(大腦様)、交感神經節、神經纖維の如き神經組織及び甲状腺、副腎(皮質)、胸腺の如きが200日以上滿1年の長きに亘つて發育を呈するのを認めたが、此種の成績は凡て、未だ先人の記載せざるものである。5. 消化管の移植組織から膠様癌に一致する増殖組織(對照2例、即、 $\frac{2}{4}$ 例にて高率)及圓柱上皮癌様増殖組織(Dim 群1例)、腺腫の前癌様増殖(o-A)並に胃粘膜の腺腫様増殖(Teer 群1例)を認め得た。この點でも對照群が最も増殖條件良好なるものと見られる。6. 概ね、發癌剤によつて、肝に増殖機構が進行し始めると、移植組織の發育は低下する。肝に前癌性變化なきものと寧ろ障礙状態にある例では、移植組織の發育は碍げられてゐない。又、發癌剤使用期間よりすれば、3ヶ月間飼養のものが良好培地を提供し、1.5月乃至6ヶ月飼養動物では寧ろ不良である。7. 胎兒組織の移植時發育様式は形態學的に觀て畸型腫と何等異なることがない。唯、外部から胚腫が移植されてゐるのみ點に相違するのみである。而、腸管其他の發育を以て見るも、明に臓器としての形を整へつゝ發育してゐる事實は類臓器性腫瘍の名に該當する。8. 又、これに比するに、癌性増殖を呈するものではこの臓器性が失はれて、組織(上皮の悪性腺腫性増殖)としての形に簡單化する。從來、癌腫を類臓器性腫瘍の名で呼んだことに就ては寧ろこれを訂正して類組織性腫瘍とし、かくして一般に次の如く呼ぶことが適當であるを考へる。

種類	肉腫性増殖	癌性増殖	惡性混合腫瘍増殖	畸型腫瘍増殖
形式	類亞組織性腫瘍	類組織性腫瘍	類組織性腫瘍 類亞組織性腫瘍	類臓器性腫瘍

移植組織の癌化は、畸型腫瘍性増殖の一部が悪性増殖を呈したものであり、此胎兒組織が更に低分化であつて、悪性増殖性を獲得する場合には(胎生腎臟混合種瘍に見るが如き)悪性混合腫瘍性増殖が起り得るものと解せられる。如何なる胎生的並に既熟分化の階段にある組織も悪性腫瘍化するこゝを得る。そのオントゲニーの状態に應じて、或は混合腫瘍の形成をせり、或は癌乃至肉腫の形態が採られる。かく觀じ來れば、胎生的復歸そのものと、腫瘍性退化現象とは二つの異なる條件を考へられねばならない。尤も、胎生的復歸状態の著しきもの程腫瘍性退化増殖に好條件が提供せられる。假に、腫瘍性退化増殖そのものを悪性腫瘍の決定因子と稱ぶならば、胎生的復歸は1個の實現因子に該當するものである。

本研究には文部省科學研究費の補助を受けたことを銘記して謝意を表する。 天野重安

文獻

- 1) 天野, 安藤, 癌. 36, 1-2, 50 (1942).
- 2) Askanazy, Wien. med. Wochenschr. (1909).
- 3) Askanazy, Cent. f. Path. 29, 49 (1918); Verhandl. Deutsch. Path. Gesell (1918).
- 4) 有馬, 京都醫學雜誌. 27, 10, 1 (昭5).
- 5) Borst, M., Zelltheorie des Karzinoms Ziegler's B. 49, 638 (1910).
- 6) Beneke, R., Virchow's A. 161, 70 (1900).
- 7) Cohnheim, J., Virchow's A. 65, 64 (1875).
- 8) 藤沢, 東京醫學. 19, 12 號 (明38).
- 9) Hansemann, von, Virchow's A. 119, 299 (1890).
- 10) 橋田, 癌. 31, 245 (1937).
- 11) 橋田, 癌. 32, 283 (1938).
- 12) 橋田, 京都醫學雜誌. 37, 3, 643 (昭15).
- 13) 本田, 日病會誌. 13, 562 (大



Abb. 1. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 124. Magenwand. 270 Transplantationstag. Grosser Tumor mit Serosakapsel, unter der Leber liegend. Teils karzinomatös entartet, S. Abb. 26, 27, 28.



Abb. 2. Dimethylamidoazobenzol-Gr., Ratte-Nr. 286. Magenwand und Subkutan (rechts). 365. Transplantationstag.

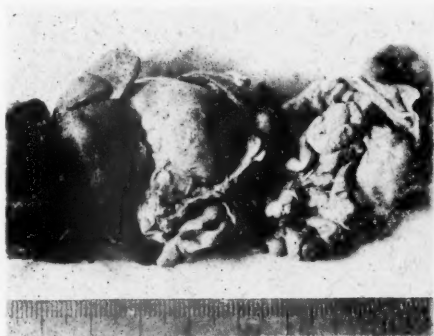


Abb. 3. o-Amidoazotoluol-Gr., Ratte-Nr. 130. Magenwand. 101. Transplantationstag.

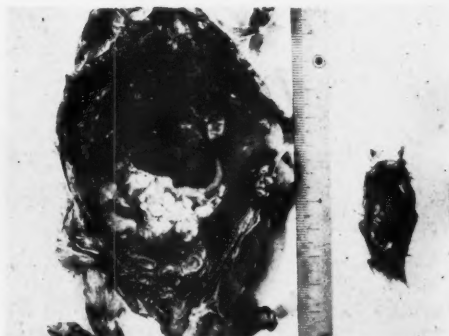


Abb. 4. o-Amid-Gr., Ratte-Nr. 307. Magenwand u. Subcutan (rechts). 199 Transplantationstag.



Abb. 5. Kohlenteer-Gr., Ratte-Nr. 230. Magenwand 90-Transplantationstag.



Abb. 6. Teer-Gr., Ratte-Nr. 278. Subcutan. 146. Transplantationstag.



Abb. 7. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 124. Subcutan. 270. Transplantationstag. Lupenvergrößerung Knochenmark dunkel; Hautcyste hell.



Abb. 8. o-Amid.-Gr., Ratte-Nr. 282. (Subcutan). 69. Transplantationstag. Hautcyste der menschlichen Dermoidcyste sehr ähnlich, oben Knorpelgewebe.

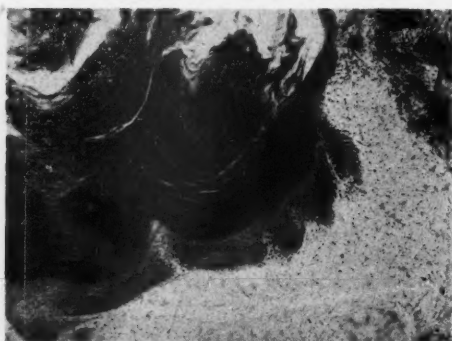


Abb. 9. Teer-Gr., Ratte-Nr. 160. (Subcutan). 332. Transplantationstag. Hautcyste. Wucherung der Basalzellschicht sowie parakeratotische basophile Abschuppung, die dieser Gruppe eigentümlich ist.*

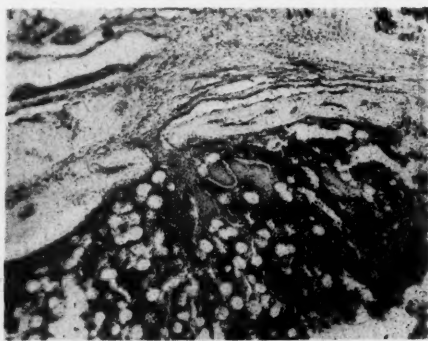


Abb. 10. o-Amid.-Gr., Ratte-Nr. 282. (Subcutan). 69. Transplantationstag. Knochen u. Mark. Eingangesort sowie Verästelungsmodus des nutritiven Gefäßes fast normal.

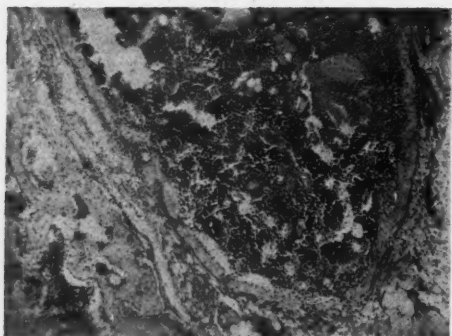


Abb. 11. Teer-Gr., Ratte-Nr. 230. (Magenwand). 90 Transplantationstag. Knochen u. Mark. Die Knochenentwicklung ist bei dieser Gruppe meist osteoporotisch und zart, wogegen die Markentwicklung eine reichliche ist.



Abb. 12. o-Amid.-Gr., Ratte-Nr. 284 (Magenwand). 136. Transplantationstag. Knochen mit janusartiger Epiphysenlinie. Mark verfettet.

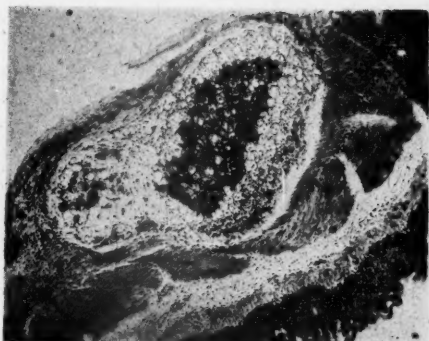


Abb. 13. Dimethyl-Gr., Ratten-Nr. 134. (Magenwand).
320. Transplantationstag. Fettig degeneriertes
Knorpelgewebe, teils im Resorptionsprozess
begriffen am Randteil.

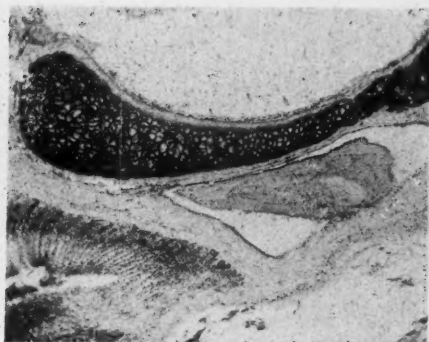


Abb. 14. Teer-Gr., Ratte-Nr. 230. (Magenwand).
10 Transplantationstag. Trachea mit
Flimmerepithelien sowie Knorpelring.



Abb. 15. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 126. (Magenwand).
270. Transplantationstag. Zahnentwicklung mit
Schmelz und Pulpa; unten Knochen.

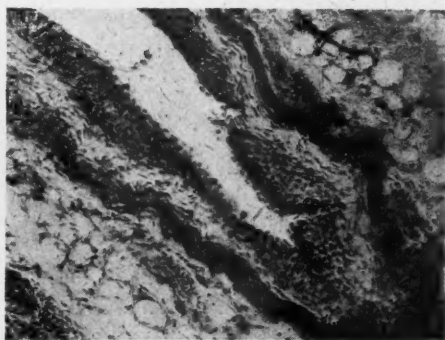


Abb. 16. o-Amid-Gr., Ratte-Nr. 284. (Magenwand).
136. Transplantationstag. Oesophagusentwicklung mit
Plattenepithel sowie glatter Muskelring.



Abb. 17. Dimethyl-Gr., Ratte-Nr. 114. (Subcutan).
365. Transplantationstag. Gut entwickelter Darmtraktus
mit Zotten und glatter Muskelring.



Abb. 18. Dimethyl-Gr., Ratte-Nr. 286. (Magenwand).
365. Transplantationstag. Darm mit Zotten und
glatter Muskelring.

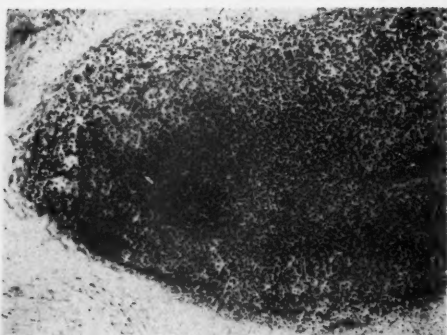


Abb. 19. o-Amid.-Gr., Ratte-Nr. 307. (Subcutan). 199. Transplantationstag. Gut entwickeltes Rindengewebe der Nebennieren-Epithelanordnung, wie im normalen Zustande mit radiärer Gefäßverästelung.

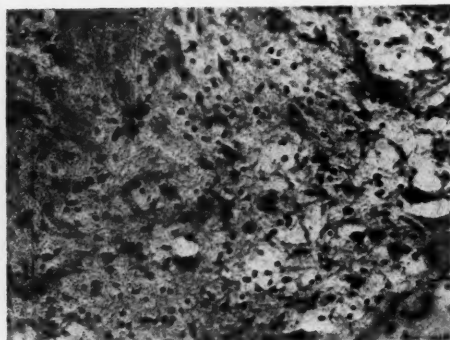


Abb. 20. o-Amid.-Gr., Ratte-Nr. 307. (Magenwand). 199. Transplantationstag. Gut entwickeltes Hirngewebe mit Pyramidenzellen. Gliazellen teilweise stark aufgequollen. Kapillarenverteilung mässig stark.



Abb. 21. Dimethyl.-Gr., Ratte-Nr. 91. (Subcutan). 355. Transplantationstag. Ausdifferenzierte Sympathische Ganglien zwischen Knochen und Gefäßnetz.

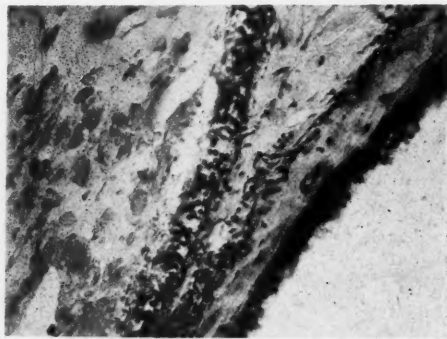


Abb. 22. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 124 (Subcutan). 270. Transplantationstag. Cben Netzhaut-chorioidealcyste, deren Inhalt aus acidophilem Detritus sowie glasheller Vokuelen besteht. Unten: Trachealcyste.

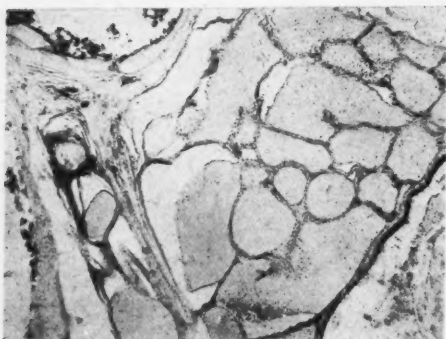


Abb. 23. Dasselbe Tier wie in Abb. 22. (Subcutan). Gut entwickelte Schilddrüse zwischen Knochen und Hautcyste.

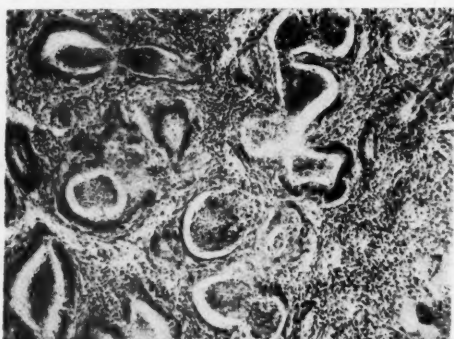


Abb. 24. Dimethyl.-Gr., Ratte-Nr. 286. (Subcutan). 365. Transplantationstag. Bild des Cylinderepithelkrebses; unter mässig starker Infiltration in das das Transplantat umgebende Gewebe hineinwachsend.



Abb. 25. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 127. (Magenwand).
240. Transplantationstag, Gelatinöses Adenskarzinom,
entstanden aus Darmepithelien.

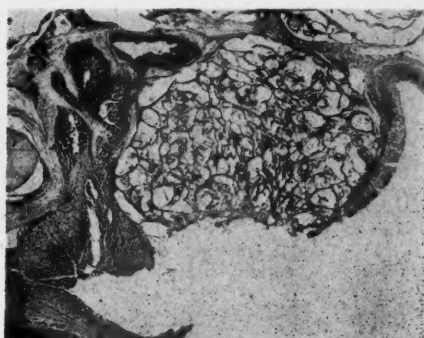


Abb. 26. Kontroll-Gr., Ratte-Nr. 124. (Magenwand).
270. Transplantationstag. Lupenvergrößerung.
Ausgeprägt entwickelter Gallentkreb, aus
Darmepithelien entstehend.

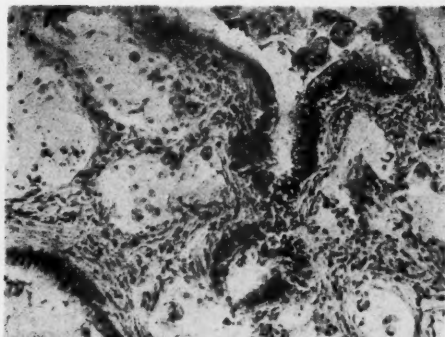
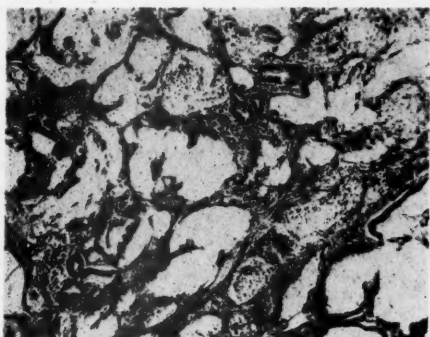
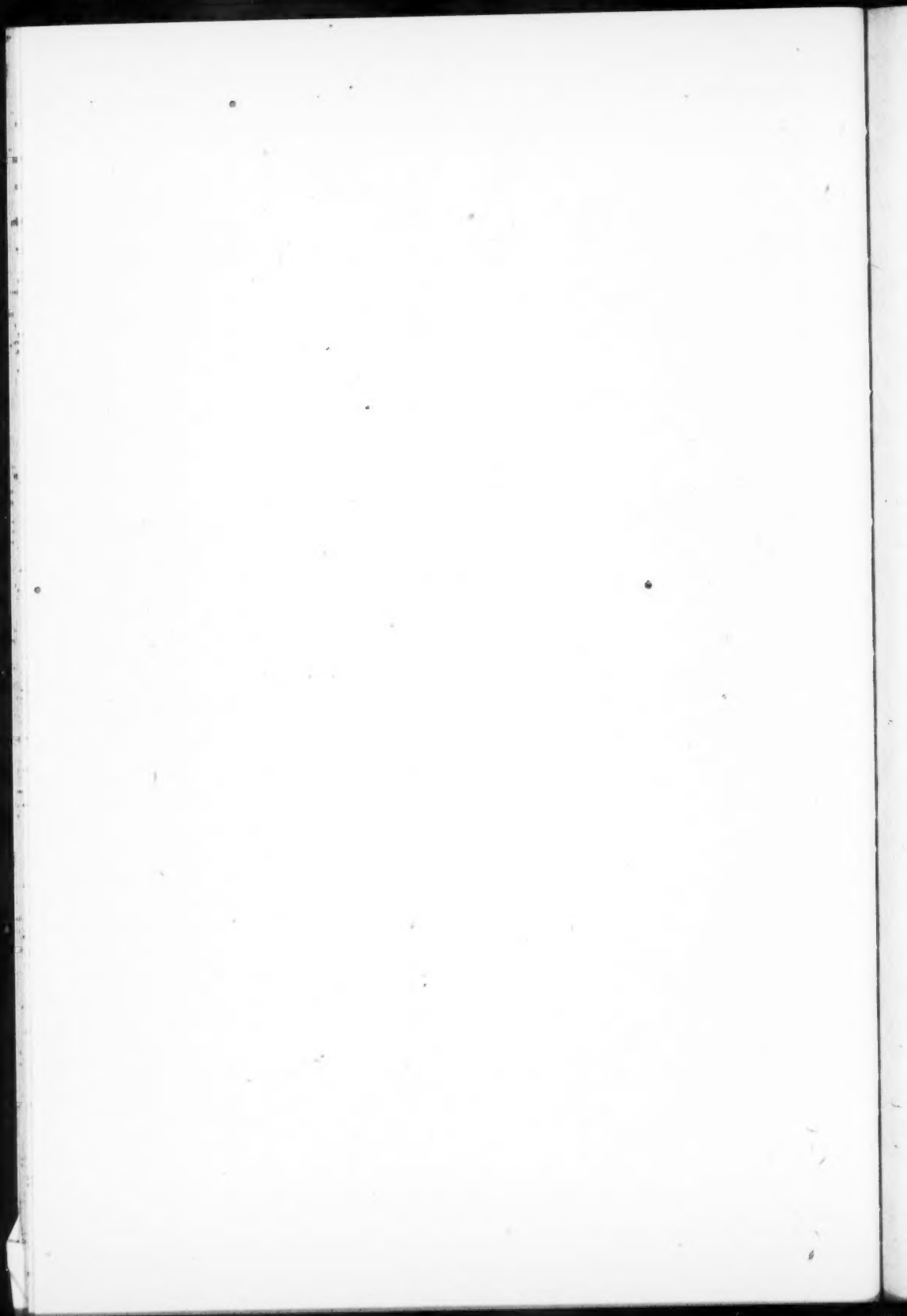


Abb. 27-28. Dasselbe Material wie im Abb. 26. Mittelstarke und starke Vergrößerung. Drüsenepithel
karyokinetisch aktiv; teilweise unter schleimiger Entartung desquamiert.



- 12). 14) *Holtfreter, Spemann, H.*, Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. 1937 Berlin. 15) 井手, 癌. 22, 308 及 369, 3 卷 (昭 3). 16) 池松, 日病會誌. 13, 569 (大 12). 17) 木下, 日病會誌. 27, 665 (1937). 18) 清野, 末安, 癌. 11, 2 同 (大 6). 19) 清野, 末安, 京都醫誌. 14, 1 號 (大 6). 20) *Klee-Radwicz, E.*, Z. Krebsforsch. 38, 35 (1933). 21) *Mc Junkin, F. A. and M. E. Cikrit*, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 27, 179-181 (1927); Z. Krebsforsch. (Ret), 32, 53 (1930). 22) 松山, 癌. 10, 177 (大 5). 23) 永田, 日病會誌. 27, 426 (1937). (癌. 印刷中). 24) 中村, 口腔病學會雜誌. 7, 12 及 114; 8, 183 及 203 (昭 9). 25) 緒方(知), 癌. 37, 278 (1943). 26) *Pétroff, N. et N. Krotkina*, Z. Krebsforsch. 34, 126 (1931). 27) *Ribbert, H.*, Das Karzinom des Menschen, Bonn. 1911. 28) *Sasaki, T. u. T. Yoshida*, Virchow's A. 1935, Bd. 295, 175. 29) 島, 橋田, 日病會誌. 26, 219 (1936). 30) *Virchow, R.*, Die Krankhaften Geschwulste, Bd. I. 121, 1863. 31) 山極, 市川, 癌. 12, 1 (大 7).

乳腺血管腫の1例

池田 勝彦

金澤醫科大學久留外科教室(主任 久留勝教授)

(昭和19年4月1日受付)

Ein Fall von Haemangiom der Brustdrüse.

Katuhiko Ikeda

(Aus der Chir. Universitäts-Klinik zu Kanazawa. Vorstand: Prof. Dr. M. Kuru)

(Eingegangen am 1. April, 1944)

Ein 20 jähriges Mädchen besuchte die Klinik mit einem daumenspitzen grossen Tumor in der linken Brustdrüse. Der Tumor befand sich scharf begrenzt im oberen medialen Quadranten der betreffenden Mamma und liess sich knorpelhart betasten. Heilung durch Exstirpation. Histologisch zeigt der Tumor das Bild eines Haemangioma simplex. Das Lumen der Kapillaren im Tumorgewebe war stellenweise sehr eng, sodass dort die Epithelien sehr dicht angeordnet waren. Das durch Tumor verdrängte Drüsenfeld der Mamma ist in der Umgebung der Geschwulst zu sehen.

Das Vorkommen eines Haemangioms in der Brustdrüse soll zu der Seltenheit gehören; in der Literatur wurden bloss 44 einschlägige Fälle bisher berichtet, d. h. ausser der *Schultz-Brauns-Bonn's*⁷⁾ Zusammenstellung (36 Fälle, *Henke-Lubarsches* Handbuch 1933), sollen die Berichte von *Sherry*⁸⁾, *Dahl-Iversen*¹⁾, *Johnston*³⁾, *Fausto-Leinati*²⁾, *Lemberg-Poliak*⁴⁾, *Taguti*⁶⁾ (je 1 Fall) und von *Nisimura*⁵⁾ (2 Fälle) dazugehören.

Literatur

- 1) *Dahl-Iversen, E.*, Zentralorg. Chir. **69**, 92, (1934). 2) *Fausto-Leinati*, Zentralorg. Chir., **91**, 455, (1939). 3) *Johnston, C. C.*, Amer. J. Canc., **27**, 341, (1936). 4) *Lemberg, J.-Poliak, S.*, Zentralorg. Chir., **100**, 157, (1941). 5) 西村, 岡山醫學會雜誌, **433**, 218, (大正15年). 6) 田口, zit. in (9). 7) *Schultz-Brauns-Bonn, Henke u. Lubarsches* Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. VII/2, 219, Berlin, 1933. 8) *Sherry*, Zentralorg. Chir., **69**, 91, (1934). 9) 坂口, 東京醫事新誌, **56**, 987, (昭和7年).

20歳の未婚の女子, 左側乳房部腫瘤形成を主訴として来り, 腫瘤剔出を行ひたるものにして, 剔出に際し腫瘍の一部は乳腺葉に強固に癒着せるを認め, 比較的大量に出血を見たり. 組織學的には一部肥厚性血管腫の像を呈せる單純性血管腫にして, 腫瘍周囲に數多の乳腺腺泡並導管を證明し得たり. 乳腺血管腫に對する諸家の見解必ずしも一様ならずとも, 乳腺血管腫の稀有なる事に關しては論なく, *Schultz-Brauns-Bonn* の蒐集を基準とし, 爾後の報告を蒐集するに44例のみなり.

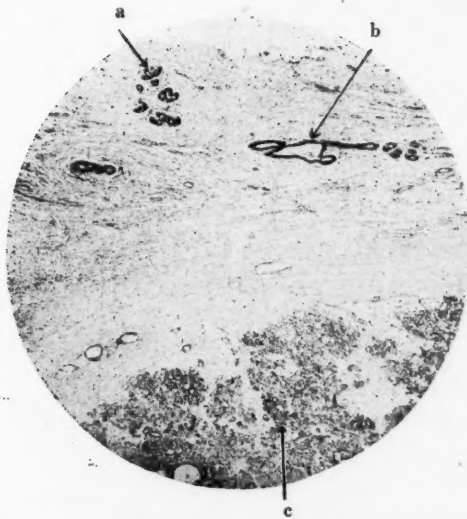


Abb. 1. Histologisches Bild des extirpierten Tumors.
 a: Drüsenalveolen im benachbarten Mammagewebe
 b: Ausführungsgang derselben c: Hämangiom
 Hämatoxylin-Eosin-Färbung.
 Schwache Vergrößerung.

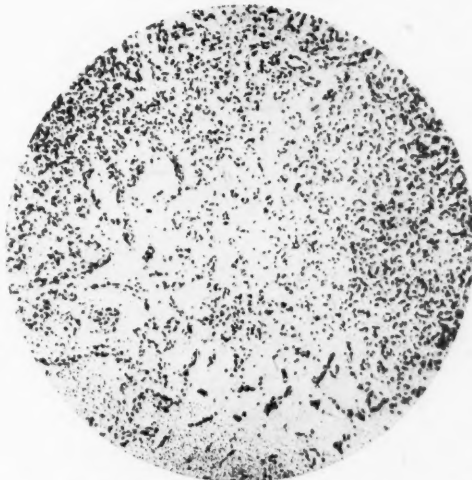


Abb. 2. Starke Vergrößerung des Geschwulstgewebes.
 Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

藥物による腫瘍成長抑制程度の判定法に就て
(Chinin 誘導體と可移植性腫瘍(其 3))

祖父 江 勘 文

東京帝國大學醫學部藥理學教室

(昭和 19 年 4 月 4 日受付)

On the Standardization of the Inhibitory Effect of Drugs on
the Growth Rate of Tumors. (Quinine Derivatives
and Transplantable Tumor. III)

Noribumi Sofue

(Department of Pharmacology, Tokyo Imperial University)

(Received April 4, 1944)

I. 成長線

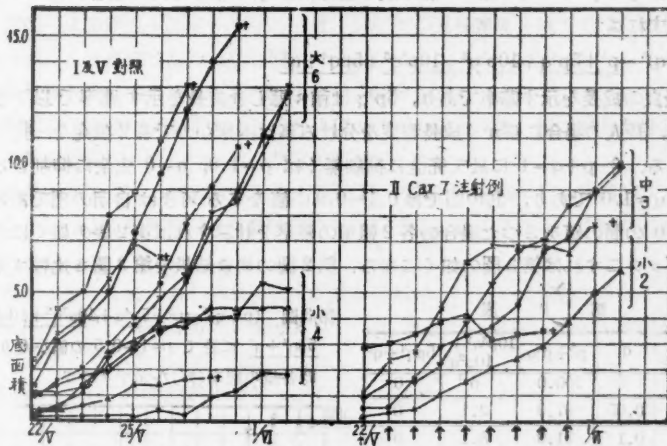
先に腫瘍の成長速度の記録法を發表したが⁽¹⁾, 横軸に移植後の日數, 縦軸に底面積*をまつてグラフを作る時は殆んど一線に近い成長線を示し, 對照は其傾き 50°乃至 70°であるに反し 實驗例で強く發育の抑制されたものは 20°或は 30°の傾を示すに過ぎないものも現はれて, 直觀的に藥物の有効程度を判定し得る事がわかつた。

II. 成長線の階級区分

然し如何に注意して移植するも, 全對照例の腫瘍成長速度が一樣である事は少く, 一部は自然に種々な程度に發育の抑制されるを見る。又實驗例で相當強く成長抑制作用が現はれたと考へられる例でも, 一樣に抑制される事は少く, 種々な程度に抑制され, 中には殆んど抑制作用を受けないと考へられるものもある(第 1 圖)。此様な場合に, 各々の成長線の角度又は其 Tangent. 又は之は別に切り出した腫瘍の底面積に就て平均値を求めて比較する事は從來の例ではあるが, 切角現はれた抑制程度の個々の細い差異を失ふ事になり, 且つ自然抑制例を含む危険があるので止めて, 腫瘍成長線の傾きより判定して大體大・中・小の 3 群に分つ事にする。不發例は完全抑制なのか又は移植時の惡條件の爲めなのか不明なので集計より除き, 極めて遅くも成長傾向ある場合を以て強抑制と考へた。多くの例數に就て大・中・小各別に集計した後, 之が全數(早期死亡例及び不發生の例數は全數より除いた)に對する%を求める(第 1 表)。次に横軸に大・中・小の項をとり, 縦軸に上記%をまつてグラフを描くに(第 2 圖), A・B 兩型及び其中間型が現はれる。B 型は對照と大・中・小の%の割合殆んど同じく即ち無抑制なるを示し, A 型は反之對照より大の%減じ小の%増加して抑制されたる事を示し, 交叉程度の著しいもの程抑制程度の強い事を示すわけになる。

* 底面積は硝子板上にセロファンを置き腫瘍の上にあて, 之を透視しつゝ其輪廓を描く。

第1圖 底面積を以て腫瘍の成長速度を示したグラフ



實驗 I-K. 16/V 1944 移植
19/V 腫瘍初發
22/V 注射開始
2/VI 殺す

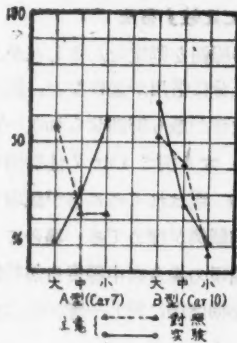
↑ 注射日を示す
Car 7 0.2% 液 1 cc 對體重 30 g (2 日目液)
腹腔内注射

第1表 Car 7 抑制試驗に於ける大・中・小各組に於ける白鼠數

實驗例記號	2M	2N	2O	2S	2T	2Z	3B	合計	%	% の 差
	對照	實驗	對照	實驗	對照	實驗	對照	實驗	對照	實驗
腫瘍成 長速度 の分類	大 4	2	2	1	2	6	1	5	4	125
	中 1	4	1	2	4	3	2	3	1	10
	小 1	2	2	1	2	2	1	3	2	410
不發生例	1		4	2	2				3	6
早期死亡例				3	2			1	3	8
計	6	6	5	5	5	10	5	10	5	56
									355.4	10.3*
									922.3	31.1
									1722.3	58.6
									45.1	81.4
									36.2	(抑制) 差數
									114.5	2.7**

注意: * 不發生及び早期死亡例を除きたるものに對する%, ** 全體に對する%

第2圖



III. 抑制差數

之れに就て其程度の表示法には種々あるが大體中の%は不變で中を中心として廻轉する様に見える。夫れ故に大及び小に就て夫れ夫れ對照側及び實驗例の差を求め更に兩差を合すれば、此數の大なるもの程抑制程度が強い事になるから、之が抑制程度を示す一つの標準となり得るであらう。之る假に抑制差數(D)と名付ける。

IV. 抑制力Q

今之を理論的に考へて見るに、成長を可良ならしめる確率がp(成長力)、抑制する確率がq(抑制力)

とすれば $p+q=1$ ⁽²⁾⁽³⁾, 之が n 個の鼠の場合には $(p+q)^n$, 吾人の場合には $n=5$, 之を展開すれば

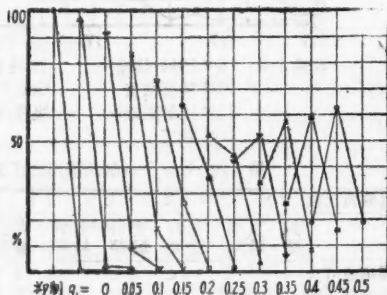
$$(p+q)^5 = p^5 + 5p^4q + 10p^3q^2 + 10p^2q^3 + 5pq^4 + q^5$$

p^5 は最良の成長を示す確率であり, $5p^4q$ は稍々悪しき成長を示す確率で以下之に準ずるが, 吾人の場合に細かく成長程度を分ける事は困難なので各2項宛を一括して3項にする. 今 $p+q=1$ に於て完全に抑制無くば $p=1.0$, $q=0$ 完全に抑制さるれば $p=0$, $q=1.0$ であり, 其中間では $0.1 \sim 0.9$ の値をこる可きは自明の理であるが, $q=1 \sim 0$ の間の値をこつた場合の各2組項の確率を計算すれば第2表の如くなり, 之をグラフにすれば第3圖の如くなる. 第2圖の如き結果を第3圖と比較する事に

第 2 表

p	q	$p^5 + p^4q$	$\frac{10p^3q^2 + 10p^2q^3}{10p^3q^2 + 10p^2q^3}$	$5pq^4 + q^5$
1.0	0	100.0	0	0
0.95	0.05	97.9	2.1	0
0.9	0.1	91.9	8.1	0
0.85	0.15	83.5	16.3	0.2
0.8	0.2	73.7	25.6	0.7
0.75	0.25	63.3	35.2	1.5
0.7	0.3	52.8	44.1	3.1
0.65	0.35	42.8	51.8	5.4
0.6	0.4	33.7	57.6	7.7
0.55	0.45	25.6	59.0	15.4
0.5	0.5	18.8	62.5	18.8

第3圖 $(p+q)^5 = p^5 + 5p^4q + 10p^3q^2 + 10p^2q^3 + 5pq^4 + q^5$ に於て $q=1 \sim 0.5$ の値をとりし時各組の確率(%)を示すグラフ



より, 對照及び實驗例共に夫れ夫れの q の値を得べく, 從つて兩 q の差 Q が眞の藥物による抑制力と云ひ得べきである. 然し乍ら第2圖の如きグラフは例数が多くない第3圖の如きグラフに近づかねので, 目下實驗例が比較的少いので之を利用せず唯參考とし, 既述の抑制差数を以て大體の標準とした.

V. 1 群中最大發育を示す例のみに就て比較する法

始めは強く抑制された實驗例に目標を置いて抑制力の強弱を判定せんとしたが, 前述の如く自然抑制例が其内に含まれる危険が多いので充分に信用が置けない. 然るに多くの實驗例を見るに, 種々な藥物を適用した場合に發育が最も抑制せられない實驗例のみをこつて互に比較して見るに (例せば第1圖對照, 大6例と Car 7 注射例中3例とを比較する), 其抑制作用の程度がかへつて明らかに現はれてゐる事が觀取された. 之によれば自然抑制例を含む危険もなく, 又自然抑制例が極めて多い場合にも或程度の判斷は下し得る事になる. 但し中等度抑制作用發現の場合に中等度自然抑制とを混する危険は多いが, 要は前法の補助法として有效藥物選擇に對し一應の役に立ち得ると思ふ.

總 括

(1) 腫瘍の成長速度を測定判断するには、底面積の成長速度を以てし、之よりグラフを作れば殆ん直線となつた(成長線)。

(2) 成長線の傾の大きさにより大・中・小 3 種に区分した。

(3) 対照及び實驗例に就て大の%の差及び小の%の差を求め、更に兩者を合したものを以て抑制差數と名付け抑制度の判定の標準とした。

(4) 成長を可能なしめる確率を p (成長力)、抑制する確率を q (抑制力)とせば $p+q=1$ 、 $(p+q)^3$ に於て対照及び實驗例の q を計算し、兩 q の差 Q は藥物による抑制力と考へられる。

(5) 種々な藥物を適用した場合に發育が最も抑制せられない實驗例のみを三つて互に比較して見るに、其抑制作用の程度がかへつて明らかに現はれてゐる事が多いので、之を觀察して前述の方法の補助とした。

終りに臨み田村及び東兩教授の御懇篤なる御指導を感謝する。

文 獻

- 1) 祖父江勸文、東京醫學會雜誌. 50, 70 (昭 11). 2) 古屋芳雄、醫學統計法の理論と其應用. p. 43 (昭 9).
- 3) 渡邊保一郎、確率論. p. 28 及び 38 (大正 15 年).

Azo-apochinin 誘導體の藤縄系白鼠肉腫
に對する抑制作用に就て
(Chinin 誘導體を可移植性腫瘍(其4)) (圖版 XXVI)

祖父 江 勘 文

東京帝國大學醫學部藥理學教室

(昭和 19 年 4 月 4 日受付)

On the Inhibitory Effect of Azo-apoquinine Derivatives upon
the Growth Rate of Fujinawa's Rat Sarcoma.
Quinine Derivatives and Transplantable
Tumor (IV) (Plate XXVII)

Noribumi Sofue

(Department of Pharmacology, Tokyo Imperial University)

(Received April 4, 1944)

序論 既報(其2)⁽⁴⁾に於て觀察した色素生體染色による肉腫嗜好性物質の檢索に於て, Disazo 色素殊に Trypanblau が最も腫瘍嗜好性を有する事に著目して, 之に類似の誘導體をば細胞毒たる Chinin に結合して, 悪性腫瘍嗜好性を有する細胞毒を得んとし, 次の如き 32 種の誘導體が 武用藥品工業株式會社研究部和氣勤及び 日下綱治兩氏により作られて試験に供せられた(第1及び2表)。

第 1 表 Azo-apochinin 誘導體

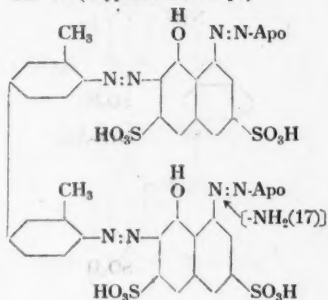
- (I) Car-18 [Dimethyl-(3,3')-diphenyl]-4,4'-bis<azo-2>-[naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6)]-8,8'-bis<azo-5'>-apochinin(以下 Apochinin は apo と省略) (Trypanblau +2 Apochinin)
- 17 (Trypanblau +1 Apochinin)
- 23 [Diphenyl-sulfonsäure-(3)]-4,4'-bis<azo-1>-[naphthalin-disulfonsäure-(3,6)]-2,2'-bis<azo-5'>-apo (Trypanrot +2 Apochinin)
- 24 Apochinin-<5-azo-2'>-[naphthalin-sulfonsäure-(6)]-<1-azo-4>-[3,3'-dimethyl-diphenyl]-<4'-azo-1>-[naphthalin-disulfonsäure-(3,6)]-<2-azo-5'>-apo (Vital Red +2 Apochinin)
- 15 Diphenyl-4,4'-bis<azo-2>-[naphthalin-sulfonsäure-(4)]-1,1'-bis<azo-5'>-apo (Congorot +2 Apochinin)
- 22 Diphenyl-4,4'-bis<azo-2>-[naphthol-(1)-sulfonsäure-(3)]-(6,6')-bis<azo-5'>-apo (Japanal Violet Extra +2 Apochinin)
- 25 [Dimethyl-(3,3')-diphenyl]-4,4'-bis<azo-2>-[naphthalinsulfonsäure-(4)]-1,1'-bis<azo-5'>-apo (Benzopurpurin 4BX +2 Apochinin)
- 32 Diphenyl-4,4'-bis<azo-2>-[naphthol-(1)-sulfonsäure-(3,6)]-7,7'-bis<azo-5'>-apo

- (II) Car 28 Benzol-2,6-bis<azo-2>-(naphthalin-sulfonsäure-(4))-1,1'-bis<azo-5'>-apo
 29 Benzol-2,6-bis<azo-2>-(naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6))-8,8'-bis<azo-5'>-apo
 30 Benzol-2,6-bis<azo-2>-(naphthol-(1)-sulfonsäure-(3))-6,6'-bis<azo-5'>-apo
- (III) 20 [Methyl-(2)-benzol]-<1-azo-2>-(naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6))-<7-azo-5'>-apo
 27 [Methyl-(1)-benzol]-<2-azo-2>-(naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6))-<8-azo-5'>-apo
 21 [Naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6))-<7-azo-2>-naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6))-<7-azo-5'>-apo
- (IV) 11 [Naphthalin-trisulfonsäure-(1,3,6))-<8-azo-5'>-apo
 14 [Naphthalin-trisulfonsäure-(1,3,6))-<8-azo-5'>-dihydrocuprein
 10 [Naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6))-<8-azo-5'>-apo (H 酸 + Apochinin)
 7 [Naphthol-(1)-disulfonsäure-(3,6))-<7-azo-5'>-apo (2R 酸 + Apochinin)
 9 [Naphthol-(1)-sulfonsäure-(3))-<6-azo-5'>-apo (J 酸 + Apochinin)
 31 [Naphthalin-sulfonsäure-(4))-<1-azo-5'>-apo
- (V) 1 [Benzolsulfonsäure-(4))-<1-azo-5'>-apo
 6 [Benzolsulfonsäure-(3))-<1-azo-5'>-apo
 8 [Toluol-sulfonsäure-(2))-<4-azo-5'>-apo
 13 [Toluol-sulfonsäure-(3))-<4-azo-5'>-apo
 12 [Toluol-chlor-(2)-sulfonsäure-(4))-<6-azo-5'>-apo
 5 [Brom-(1)-benzol-sulfonsäure-(3))-<4-azo-5'>-apo
 16 [Amino-(1)-benzol-disulfonsäure-(2,4))-<5-azo-5'>-apo
 26 [Benzol-disulfonsäure-(3,5)-2,6-bis<azo-5'>-apo
 2 [Benzoessäure-(2))-<1-azo-5'>-apo
 3 [Benzoessäure-(3))-<1-azo-5'>-apo
 4 [Benzoessäure-(4))-<1-azo-5'>-apo
 19 [Nitro-(1)-benzol]-<4-azo-5'>-apo

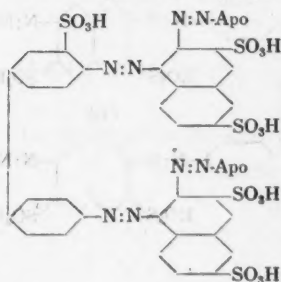
第 2 表 Azo-apochinin 誘導體表

(* は Schultz 色素表の番號, Apochinin の結合部は最終に示せり)

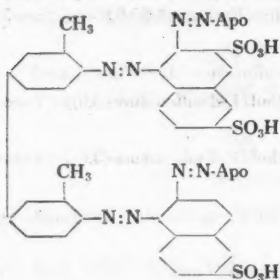
- (I) Car 18 (Trypanblau+2 Apochinin)(471*)
 Car 17 (Trypanblau+1 Apo)



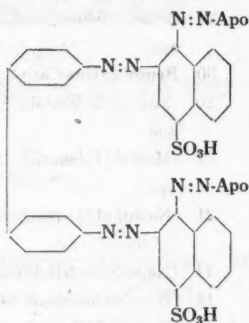
- Car 23 Trypanrot+2 Apo)(434)



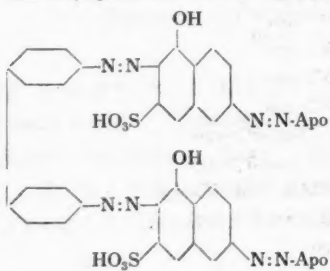
Car 24 (Vital Red+2 Apo) (452)



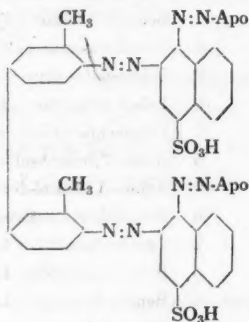
Car 15 (Congorot+2 Apo) (360)



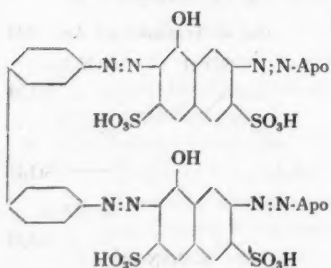
Car 22 (Japan Violet Ext+2 Apo) (397)



Car 25 (Benzopurpurin 4BX+2 Apo) (448)

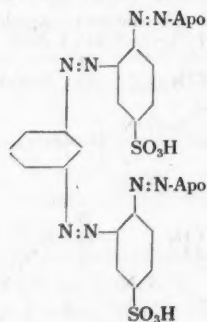


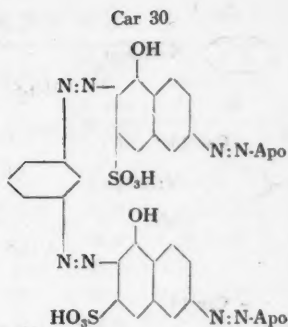
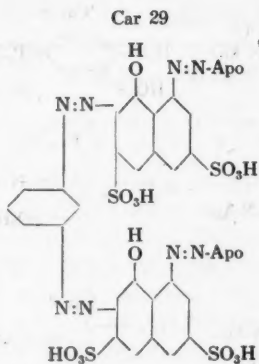
Car 32



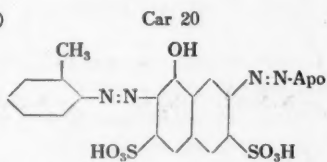
(II)

Car 28

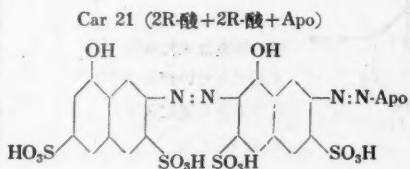
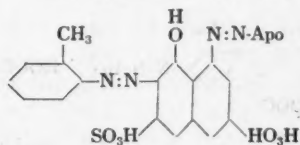




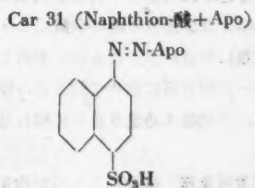
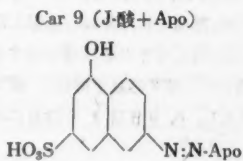
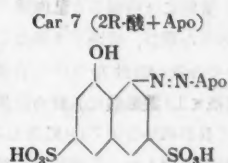
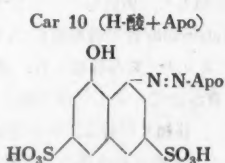
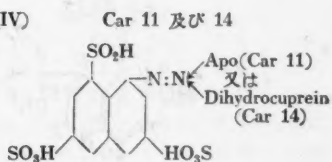
(III)

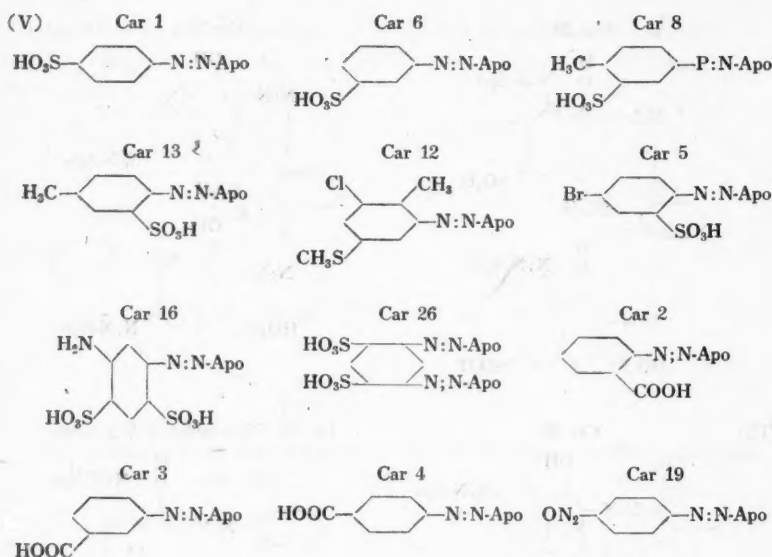


Car 27 (Trypanblau の半分+Apo)

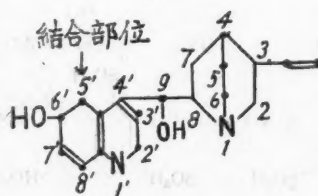


(IV)





Apochinin



apochiinin との結合部の構造は未だ確定されてゐないが先づ左の如き位置に入ると考へられる

實驗法 實驗には豚繩系白鼠肉腫⁽⁷⁾を用ひ、側背皮下に移植した。肉腫を切り出して美しく輝ける部分のみを選び、洗滌する事なく之を細切し、1cc Tuberculin 注射器に充たし、内徑1mm 長さ4cm の合金注射針をつけて普通注射する如くにして其0.1cc 宛を移植した。藥物適用は0.2% 溶液とし(遊離酸なる爲め計算量の NaOH 又は重曹を以て中和して中性鹽とした)、新鮮液又は2日目液を體重30g に対し1cc を腹腔内に注射し、移植と同時に注射を開始し、1日1回宛6日間連續した。對照には生理的食鹽水を同様注射したが非注射の場合と大差なく、且つ試驗藥を之を以て溶解する事は其效果に影響があるので止めた。1回の實驗は5匹宛の數群を含み、第1及び最後の群を對照にとり、中間の各群に藥物を應用した。各群では第1匹より第5匹と次第に體重が少くなる順に配列し、各群の第1匹同志は殆んど等しき體重を有する様にし、且つ同一の飼育箱に納めて飼育箱の條件による差異を防いだ(第2匹以下同様)。腫瘍の成長を見るに、移植後4乃至6日目に觸れ始め、始め緩慢に増大し、8、9日目より急激に増大するを見る。

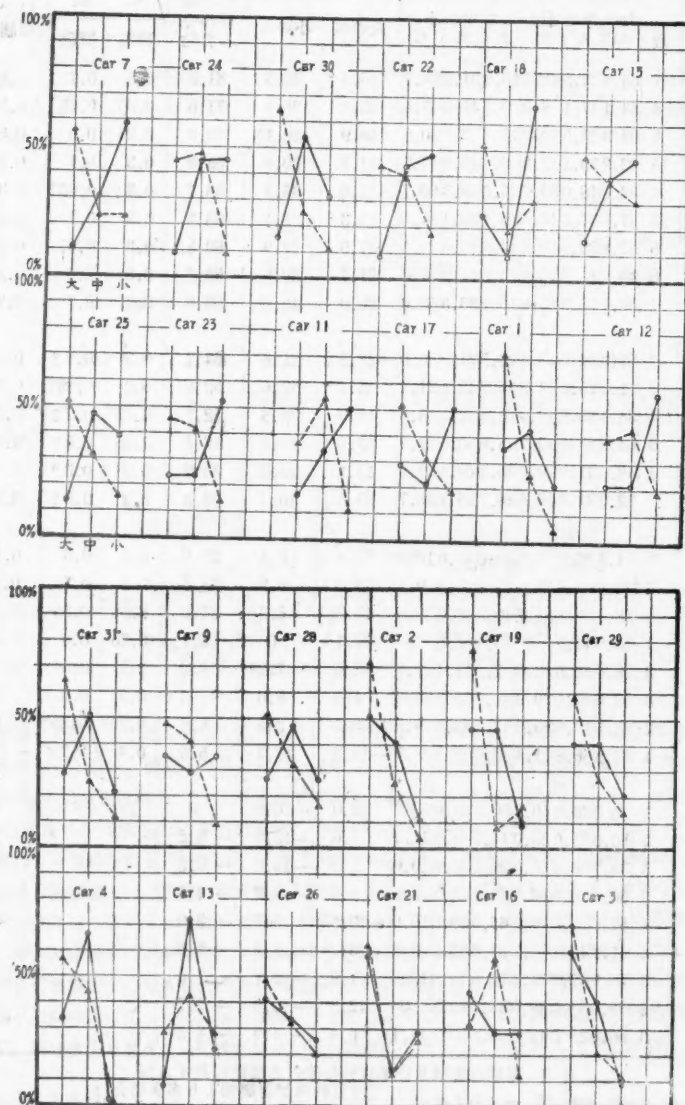
抑制度判定法 藥物による抑制作用の程度の判定法は前報告(其3)⁽⁵⁾の方法に従ひ、腫瘍の成

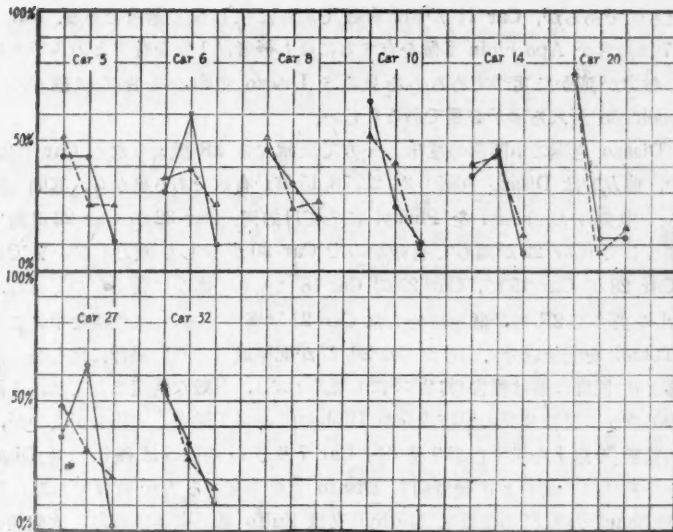
第 3 表 抑制差数及び Q 値

薬品名 (Car)	例 数	対 照 例			實 験 例			対照及實驗の差		抑制差数 (D) (左の兩 差を合 した物)	q 及 び Q 値		
		大の %	中の %	小の %	大の %	中の %	小の %	大の%	小の%		q 値		Q 値 (抑制度)
											対照	實驗	
7	7	55.4	22.3	22.3	10.4	31.0	58.6	45.0	36.3	81.3	0.3	0.7	0.4
24	4	44.1	47.1	8.8	9.1	45.5	45.4	35.0	36.6	71.6	0.35	0.65	0.3
30	3	64.3	25.0	10.7	15.4	53.8	30.8	48.9	20.1	69.0	0.25	0.6	0.35
22	15	43.3	39.4	17.3	8.4	43.8	47.8	34.9	30.5	65.3	0.3	0.7	0.4
18	6	52.0	18.0	30.0	25.0	8.3	66.7	27.0	36.7	63.7	0.3?	0.65?	0.35?
15	15	47.4	37.2	15.4	15.1	38.4	46.5	32.3	31.1	63.4	0.3	0.7	0.4
25	6	52.2	32.6	15.2	14.3	47.6	38.1	37.9	22.9	60.8	0.3	0.65	0.35
23	6	45.7	41.3	13.0	24.0	24.0	52.0	21.7	39.0	60.7	0.3	0.7	0.4
11	4	36.7	53.3	10.0	16.7	33.3	50.0	20.0	40.0	60.0	0.4	0.7	0.3
17	7	51.0	30.6	18.4	28.5	21.5	50.0	22.5	31.6	54.1	0.3	0.7?	0.4?
1	3	71.4	25.0	3.6	35.7	42.9	21.4	35.7	17.8	53.5	0.2	0.35?	0.15?
12	4	38.1	42.9	19.0	22.2	22.2	55.6	15.9	36.6	52.5	0.35	0.7?	0.35?
31	3	64.3	25.0	10.7	28.6	50.0	21.4	35.7	10.7	46.4	0.25	0.5?	0.25?
9	4	48.4	41.9	9.7	35.3	29.4	35.3	13.1	25.6	38.7	0.3	0.5?	0.2?
28	7	52.3	31.3	16.4	26.7	46.7	26.7	25.6	10.3	35.9	0.3	0.5?	0.2?
2	3	71.4	25.0	3.6	50.0	40.0	10.0	21.4	6.4	27.8	0.2	0.3	0.1
19	3	76.9	7.7	15.4	44.5	44.5	9.1	31.5	- 6.3	25.2	0.2	0.3	0.1
29	4	58.9	26.4	14.7	40.0	40.0	20.0	18.9	5.3	24.2	0.25	0.35	0.1
4	1	55.5	44.5	0	33.4	66.6	0	22.1	0	22.1	0.25	0.4	0.15
13	3	28.6	42.8	28.6	7.2	71.4	21.4	21.4	- 7.2**	14.2	0.5	0.55	0.05
16	3	48.0	32.0	20.0	41.7	33.3	25.0	6.3	5.0	11.3	0.3	0.3	0
21	2	62.5	12.5	25.0	57.2	14.3	28.5	5.3	3.5	8.8	0.25?	0.25?	0?
16	4	31.8	56.8	11.4	43.0	28.5	28.5	-11.2	17.1	5.9	0.4	0.3?	- 0.1?
3	1	70.0	20.0	10.0	60.0	40.0	0	10.0	-10.0	0	以 下 省 略		
5	2	50.0	25.0	25.0	44.4	44.4	11.2	5.6	-13.8	- 8.2			
6	3	35.7	39.3	25.0	30.0	60.0	10.0	5.7	-15.0	- 9.3			
8	3	50.0	23.3	26.7	46.7	33.3	20.0	3.3	- 6.7	- 3.4			
10	4	51.6	41.9	6.5	65.0	25.0	10.0	-13.4	3.5	- 9.9			
14	4	41.2	44.1	14.7	37.5	56.3	6.2	3.7	- 8.5	- 4.8			
20	3	76.9	7.7	15.4	75.0	12.5	12.5	1.9	- 2.9	- 1.0			
27	3	48.0	32.0	20.0	35.7	64.3	0	12.3	-20.0	- 7.7			
32	3	56.0	28.0	16.0	55.6	33.3	11.1	0.4	- 4.9	- 4.5			

附 記 { * 早期死亡例及び不發例を除ける總數に對する%
 ** 一とあるは 大にては實驗例が對照例より多き場合
 *** 1例は5匹 小 少き } を示す

長速度線を觀察して之を大・中・小に分類し、全體に對する%を求め(第3表)、横軸に大・中・小と置き縦軸に夫れに相當する%をとつてグラフを作れば第1圖の如くなるが、Car 7, 15, 22, 24, 11等は對照とは反對に大なる腫瘍の%少くして小なる腫瘍の%多き故に對照の線に對し交叉す





第1圖 対照と実験例に於て腫瘍の種々なる(大・中・小)
成長速度に於ける%の比較

附記 {△-----△ 対照
○-----○ 実験例

るに反し, Car 2, 8 の如きは対照と同様の大・小の%を示して其成長線は平行してゐる。此交叉の程度をば既述の如く抑制差数を以て示せば第3表の様になる(第3表の右邊には理論上の抑制力Q(既報(其3)参照)を参考の爲め記載して置いたが, 強抑制のものは $Q=0.4$ であるに反し弱抑制のものは $Q=0.1$ 前後を示してゐる)。

抑制力と化學構造との關係

1) 腫瘍嗜好性を有する細胞毒。此内抑制差数60以上を示すものを求むれば Car 7, 24, 30, 22, 18, 15, 23, 25, 11 であり(但し Car 30, 18 は中の%の異常から抑制差数の値の判断には注意を要するを考へられる), Car 24 は Vital Red, Car 18 は Trypanblau, Car 15 は Congorot, Car 23 は Trypanrot を夫れ夫れ Apochinin に付けたものであり, Car 22 は Japanal Violet Extra 日染を, Car 25 は Benzopurpurin 4BX conz 日染を結合したもので, 又 Car 30 は Japanal Violet Extra の中央の Diphenyl を Phenyl にしたもので何れも極めて Congorot に類似し, 更に Trypanblau の配結成分は H-酸であるが之に類似の R-酸のみを Apochinin に結合したものが Car 7 である等を見る事は Disazo 色素の腫瘍嗜好性が Apochinin と結合した場合にも保有せられ, 且つ Chinin の持つ細胞毒性も發揮してゐる事が見られ豫想に一致した事が證せられる。

2) Apochinin に就て。Car 14 は Car 11 の Apochinin を Dihydrocuprein に

代へたものであるが、Car 11 が相當有效であるに反し全く無効である。Car 18 と Car 17 は前者が Apochinin 2個を有するに反し後者は1個を有するのみであるが、後者の効力が遙かに劣つてゐるのを見るに Disazo 色素の場合には両方の Amin に Apochinin が入る事が必要であるらしい。

3) Disazo 色素の中間部の意味 一方では單なる 2R-酸よりなる Car 7, 9, 11 が有効で、他方では Disazo 色素の 24, 22, 18, 15 等が有効である事から、其間の關係を考へる。中央の Diphenyl を Phenyl にしては如何。Car 32 の Car 22 に對する場合は別として (Car 22 が極めて有效なので Car 30 が少しも減力しない爲であらうか)、Car 28 の Car 15 に、Car 29 の Car 18 に比して遙かに弱くなつてゐる、更に Phenyl を去つて 2R-酸 2個を結合した Car 21 は極めて弱い。又色素を半分にした形即ち Toluol を配結成分につけた Car 20, 27 が配結成分のみの場合に比し全く無効なる事等より (同様な事は報告 (其 2) ⁽⁴⁾ にも見られる)、有效な構造としては、1個の配結成分のみか、又は 2個の配結成分を Diphenyl を以て結合した場合がよいが、第 3 表抑制差數 60 以上を示す色素 9 種の内 Car 7 及び 11 を除けば残りは皆 Disazo 色素なるを見れば、前者より後者即ち Disazo 色素を有する方が有効であるらしい。更に Diphenyl の 3, 3' の位置に Methyl 又は Sulfo 基の有無は効力に大差無い様である (Car 15 と Car 25, Car 22 と Car 18, 23, 24)。

4) 配結成分の意味、殊に J-酸に就て H-酸を有する Disazo 色素よりなる Car 18 が有効なるに、H-酸のみの Car 10 は効弱く、逆に 2R-酸のみの Car 7 が有効なるに之が Disazo 色素になつた Car 32 は全く無効であるが、J-酸を有する Disazo 色素 Car 22 が極めて有効で、又 J-酸のみの Car 9 も相當有效な事は興味ある事である。此事は又中間部の Diphenyl が Phenyl になつて何れも弱化する時獨り Car 32 が Car 22 に比して少しも減力せぬ事を見るに J-酸の持つ意味は大きい。配結成分の Sulfo 基の數に就ては未だ充分なる結論に達し得ないが、一般に Sulfo 基は毒性を弱めるから、Apochinin の細胞毒性を減弱させる爲めに、あまり多く存在する事は不可の様である。

5) Benzen 核 Benzen 核 1個のみを有する物は極めて弱く、唯 Car 1 のみが稍々有効である。又之に Halogen を入れて見たが (Car 12 及び 5) 有効性は示されなかつた。

6) 染料との關係 抑制差數 60 以上の Azo-apochinin 誘導體 9 種の内、配結成分のみの Car 7 及び 11 を除けば、他の 7 種は總て其色素が Schultz の色素表 ⁽⁶⁾ に記載されて有用な染料であり、抑制數 60 以下のものの色素は何れも同表中に無い事は、腫瘍嗜好性との間に連絡するを示すものである。又木綿直接染料に於て、J-酸が配結成分として最も有効であり、且つ他部の變化に對しても常に有効であるが ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾ 抑制作用の強い Car 22 の配結成分も同様 J-酸である事、而して既述の如く J-酸を持つものは他の配結成分と異り、之と結合する他部を變化するも減力があまり著明でない事は興味ある一致である。

7) 總括 要するに Sulfo 基 2 個乃至 3 個を有する Aminonaphthalin 核 (更に OH が入つた方がよい様であるが)、又は之を配結成分とし、中間部に Diphenyl を有する Disazo 化合物 (此際 Sulfo 基は全體として 2 個がよい様である) が最も有効の様である。

顯微鏡的所見 藥液を注射し、發育の相當抑制せられたる場合に於て、對照に比し次の如き成長抑制及び細胞變性が見られる。かゝる變化は對照例に於ても見られる事は惡性腫瘍の性質上當然の事ではあるが、量的に見て實驗例よりは少く、且つ壓迫壞死の關係上中心部に位する事が多いに反し、實驗例に於ては成長著明な表在部位に於て特に著しい (觀察に關し宮崎吉夫教授を煩はしたる事に對し茲に厚く感謝する)。

- 1) 對照に比較して核分裂像が減少してゐる。
- 2) 對照にては細胞の増殖盛なる爲め、細胞像は活性を呈し、核は未熟にて多形性なるに反し (第 2 圖)、抑制せられたるものは細胞増殖少く、細胞は成熟狀態に迄到達する爲め、像は無活性にて核は多形性ならずして、大にして泡性である (第 5 圖)。
- 3) 更に變性の像多く見られ、核も種々の程度の變性狀態を示す (第 4 圖)。
- 4) 發育極めて惡しき對照 (第 3 圖) に比較するに、かゝる對照例には多少は上述の實驗例に見られる如き變化ある事あるも、大部分は對照の特徴たる核の未熟多形性を示し、唯發育盛なる對照に異る所は細胞間質が著しく増殖してゐる事で、明らかに實驗例と對照との差異を示してゐる。

總 括

1) 肉腫嗜好性最も強き Disazo 色素殊に Trypanblau に著目して、之を細胞毒たる Chinin とを結合して肉腫嗜好性を有する細胞毒を得んし、32 種の Azo-apochinin 誘導體が作られ、之を以て藤繩系白鼠肉腫の成長抑制作用を検した。

2) 抑制作用の程度の判定は前報告 (其 3) によつた。

3) 其内最も有效なるは Car 7, 24, 30, 22, 18, 15, 23, 25, 11 で Sulfo 基 2 乃至 3 個を有する Amino-naphthalin 核 (更に OH が入つた方がよい様であるが)、又は之を配結成分とし中間部に Diphenyl ある Disazo 化合物 (此際 Sulfo 基は全體として 2 個がよい様である) が最も有効である様である。

4) 抑制作用の強い Azo-apochinin 誘導體は、染料として有用な Disazo 色素をば其構成分子として有してゐる。

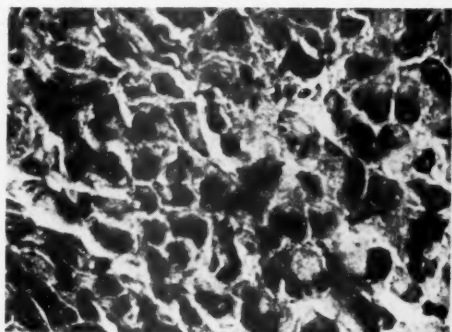
5) 木綿直接染料には J-酸が其配結成分として最も重要なものであるが、抑制作用の強い Car 22 の配結成分も同様に J-酸である事、又 J-酸は他の配結成分と異り之と結合する他部位の變化により抑制作用があまり減力せざる事は注目すべき事である。

6) 顯微鏡的所見 對照に比し實驗例にては、殊に強い成長の抑制せられたるものにては、次の如き變化が見られる。(1) 核分裂像の減少。(2) 對照にては細胞未熟にて活性を呈せるに反し、實驗例では成熟して無氣力性である。(3) 種々なる程度の細胞變性及び核の消失を來す。

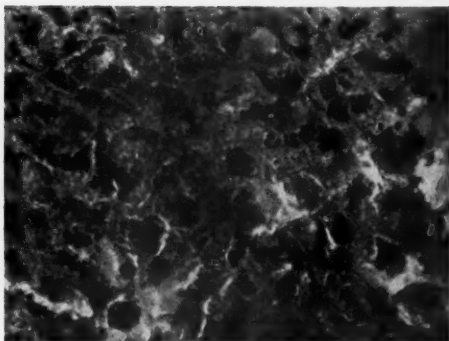
終りに臨み田村及び東兩教授の御懇篤なる御指導を感謝する。

文獻

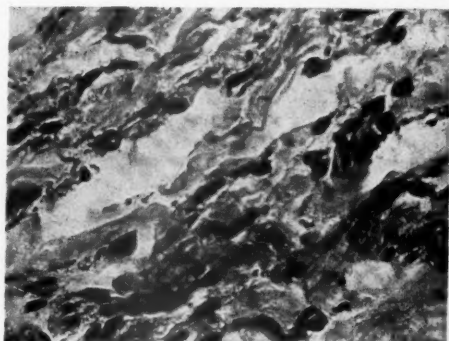
- 1) 安藤通, 染料膠質學, p. 179, 191 (昭15). 2) 安藤通, 染料年報, 6, p. 315 (昭15).
 3) Cain, J. C. and J. F. Thorpe, The Synthetic Dyestuffs and intermediate Products, p. 33 (1933). 4) 植父江勘文, 糖, 36, 391 (昭17). 5) 植父江勘文, 糖, 38, 1944 (昭19).
 6) 高岡齊, 染料化學, p. 25 (昭16). 7) 藤澤喜代藏, 京都醫學會誌, 16, 1220 (大正8).
 8) Meyer, F., Chemie der organischen Farbstoffe, 7. Aufl. (1931). 9) Schultz, G. Farbstofftabellen, 7. Aufl. (1931).



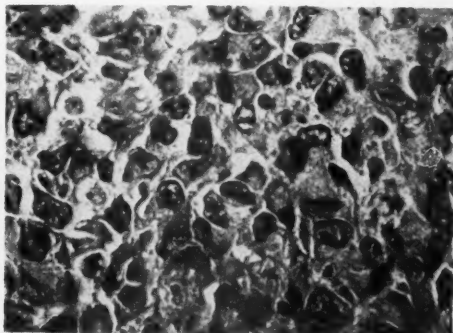
第2圖 成長盛なる對照(1—I—I—5號)
22/IV 1942 移植(藤繩系白鼠肉腫を側背皮下に)
26/IV 初發(初めて手に觸れる大さ(米粒大)となりし時)
6/V (移植14後日目)殺す。腫瘍は鼠頭の $\frac{3}{2}$ 倍大、壊死
部なし、核分裂像多く、細胞像力強し。
(第2—5圖 Zeiss, 接物レンズ40, 接眼レンズ12)



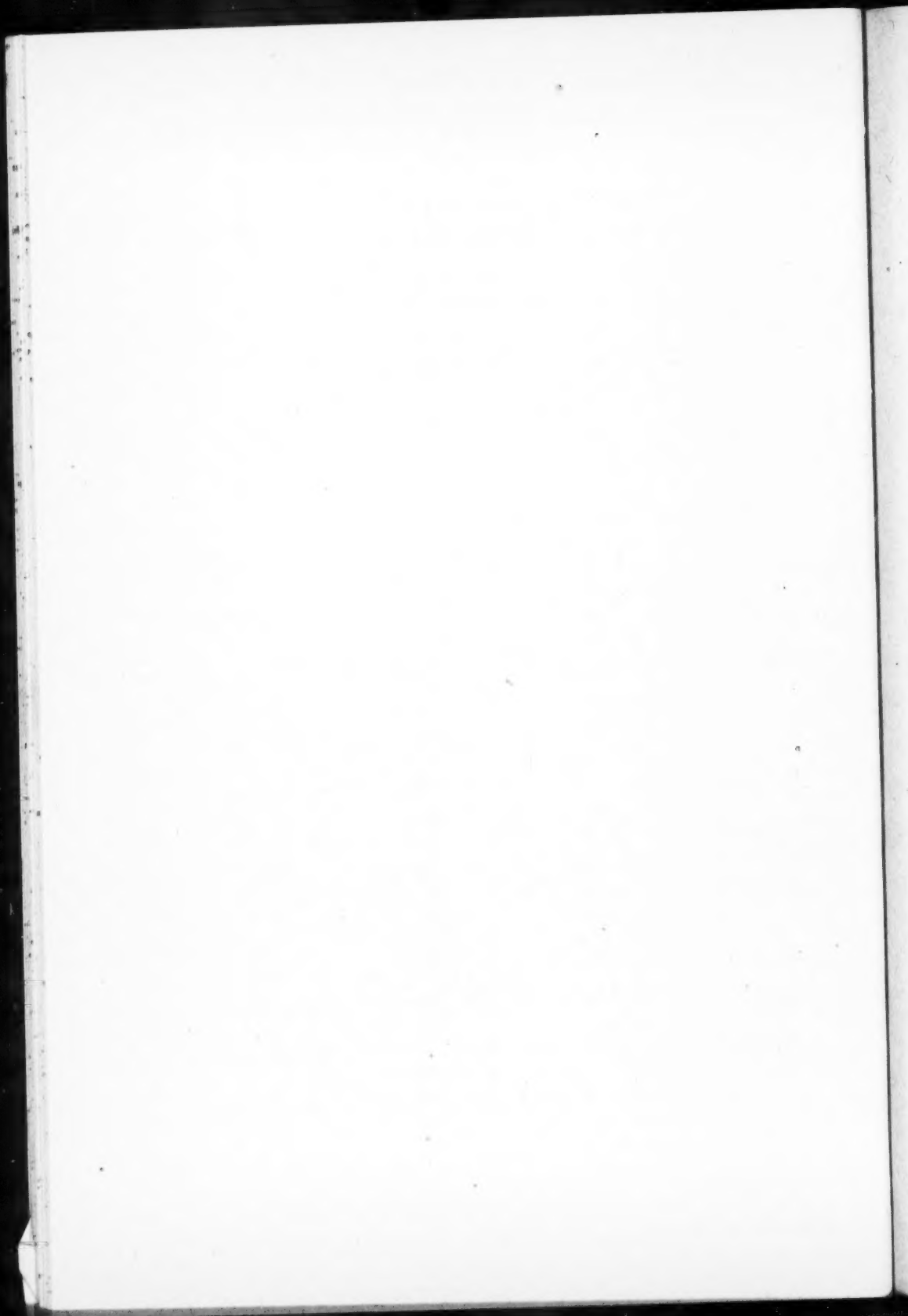
第4圖 Car 7注射により抑制せられたる腫瘍の
表面に近き部位(1—K—II—5號)
16/V 1942 移植
19/V 初發
22/V 注射開始, 0.2%液(2日目液)1 cc 對體重30 g. 腹
腔内毎日注射, 總計7回。
29/V (移植後12日目)殺す。腫瘍は拇指頭大の $\frac{4}{5}$ 大、壊
死部なし、核分裂像少く、核破壊を來す。



第3圖 成長悪しき對照(1—W—I—2號)
9/IX 1942 移植
17/IX 初發
29/IX (移植後20日目)殺す。腫瘍は漸く拇指頭大, 中央
に小豆大の壊死部あり、核分裂像少く、細胞間質の増
殖多し。



第5圖 同上例にて表面より稍;
内部に位する部位
核分裂像少く、核は泡性に増大し、細胞像力弱し。



子宮頸癌の治療成績 289 例(昭和 9—12 年)

の持続治癒率に就て

八 木 日 出 雄

岡山醫科大學産婦人科學教室(主任 八木教授)

(昭和 19 年 5 月 9 日受付)

Fünffährige Dauerresultate der Behandlung des Carcinoma colli uteri, einer Statistik von 289 Fällen (1934–1937) nach.

Hideo Yagi

(Aus der Frauenklinik der medizinischen Fakultät zu Okayama)

(Eingegangen am 9. Mai, 1944)

岡山醫大婦人科に於て昭和 9 年から 12 年迄に治療した子宮頸癌患者は 347 例(附表参照)である。この内 58 例は他病院で治療を受けた後始末のもの、又は他病院治療後の再發癌である。これは性質上我々の責任範囲外にあるものであるから「統計外患者」として別にした。我々が初めから治療を引受けた患者は總數 289 例でこれが本當の統計材料である。統計の型式は嘗て著者が發表した規準に従つてゐるからこれを参照せられ度い(産科婦人科紀要、24 卷、4 號、昭 16 年)。治療内譯、211 は放射療法、68 は手術療法である。放射はレ單純分割でラを併用し、一部(27 例)に Schaefer の近接照射を用ひた。手術は岡林式廣汎剔除 52 例、腹式單純剔除 16 例である。猶他に 10 例の治療未遂者がある、これは第一統計に入れ第二統計からは除く。後年調査で行方不明は 6 例(2%)、檢鏡率による確認率は 70%、これは從來初期癌で疑はしいものだけを檢鏡し、進行癌には必ずしも檢鏡せなかつたからであつて近頃は進行癌でも悉く檢鏡することにしてゐる。

治療成績(第 3 項)、治癒率(第 4 項)は夫々癌の進行期(I~IV)別に表示した。I~IV 期全體の平均は遠隔成績 43.7%、行方不明を除くミ 44.6%となる。即ち當時余等の保有した治癒率は 43.7~44.6%の間にあつたミいへる。

更にこの表から、一次成績、一次死亡率、永久成績に於ける手術ミ放射ミの比較なきを必要に應じ讀者が任意に計算することが出來やう。

表の第二統計が治療統計の基礎となるものである。即ち治療患者全部を網羅する全體成績に就て滿 5 年後の治癒率を示すミこが往年の絕對治癒率に匹敵するものである。

著者提案の型式により、子宮癌を治療する各クリニックからその成績が明かにされる時、相互その數字を利用し合ひ協同研究の途を開き得るものミ信ずる。

(昭和 19 年 4 月 29 日稿)(本論文の要旨は昭和 19 年 4 月、第 4 回日本癌學會に出席したものである。)

子宮頸癌治療成績統計
(治療年度昭和9~12年, 報告年度19年) 岡山醫科大學婦人科

1. 患者一覽表

I 入院患者總數(子宮頸癌)	347
II 内譯 289(治療數)	
1. 治療を完全に行つた數	279
(1)手術療法	68
(a)廣汎性	52
(b)單純性	16
(2)放射療法	211
(a)甲術式(レ+ラ)	184
(b)乙術式(レ+體腔管)	16
(c)丙術式(レ+ラ+體腔管)	11
2. 治療を完全に行はなかつた患者數	10
(1)患者の一般狀態が治療に耐へぬため	3
(2)患者が治療を拒否したため(事故退院)	6
(3)其の他の理由	1
3. 統計外治療患者數	58

2. 治療患者の進行期別一覽表

	I~IV	I		II		III		IV	
		數	%	數	%	數	%	數	%
治療患者總數	279	38	13.6	102	36.5	77	27.5	62	22.2
内 檢鏡にて確認す	197(70.6%)	36	94.7	80	78.4	53	68.8	28	45.1
譯 檢鏡せず	82(29.3%)	2		22		24		34	

3. 治療成績(手術, 放射等一切を含む)

進行期	1	2	3	4	5	6	7	8
	治療數	5年後生存者	再發あるも生存	一次死亡	痛にて死亡	他疾患にて死亡	原因不明死	行方不明
I	38	29	0	1	5	2	1	0
II	102	58	0	3	27	8	5	1
III	77	26	0	3	3	8	6	3
IV	62	9	0	3	44	3	1	2
I~IV	279	122	0	10	107	21	13	6

内譯 治療種類別成績

(1) 手術成績(術式: 廣汎性岡林式+レ後放射)

進行期	1	2	3	4	5	6	7	8
	手術數	5年後生存者	再發あるも生存	一次死亡	痛にて死亡	他疾患にて死亡	原因不明死	行方不明
I	7	7	0	0	0	0	0	0
II	31	20	0	2	6	1	2	0
III	14	5	0	2	3	2	2	0
I~III	52	32	0	4*	9	3	4	0

*一次死亡率 7.7%

(ア②) 手術成績(術式: 複式単純全摘+後放射)

進行期	1 手術数	2 5年後 健存者	3 再発ある も生存	4 一次死亡	5 痛にて 死亡	6 他疾患に て死亡	7 原因不 明死	8 行方不明
I	15	10	0	1	3	1	0	0
II	0	0	0	0	0	0	0	0
III	1	0	0	0	1	0	0	0
I~III	16	10	0	1	4	1	0	0

(ロ①) 放射成績(甲術式: レ単純分割+ラ)

進行期	1 放射数	2 5年後 健存者	3 再発ある も生存	4 一次死亡	5 痛にて 死亡	6 他疾患に て死亡	7 原因不 明死	8 行方不明
I	14	11	0	0	2	0	1	0
II	57	30	0	1	17	5	3	1
III	57*	19	0	1	23*	7	4	3
IV	56	9	0	2	39	3	1	2
I~IV	184	69	0	4	81	15	9	6

* 前年度 Krönig 手術として手術の項に入れしも今年度より放射の方へ廻す(癌治療としては主として術後のレ、ラによるものなり、2例)共に痛にて死亡せり。

(ロ②) 放射成績(乙術式: レ単純分割+腫腔管)

進行期	1 放射数	2 5年後 健存者	3 再発ある も生存	4 一次死亡	5 痛にて 死亡	6 他疾患に て死亡	7 原因不 明死	8 行方不明
I	2	1	0	0	0	1	0	0
II	5	3	0	0	1	1	0	0
III	4	1	0	0	3	0	0	0
IV	5	0	0	1	4	0	0	0
I~IV	16	5	0	1	8	2	0	0

(ロ③) 放射成績(丙術式: レ単純分割+ラ+腫腔管)

進行期	1 放射数	2 5年後 健存者	3 再発ある も生存	4 一次死亡	5 痛にて 死亡	6 他疾患に て死亡	7 原因不 明死	8 行方不明
I	0	0	0	0	0	0	0	0
II	9	5	0	0	3	1	0	0
III	1	1	0	0	0	0	0	0
IV	1	0	0	0	1	0	0	0
I~IV	11	6	0	0	4	1	0	0

4. 永 久 治 癒 率

(1) 第一統計(入院患者総数に対する%) (統計外患者は除く)

進行期	入院患者数	5年後健存者	% (1)	行方不明を除き	% (2)
I	38	29	76.3	38	76.3
II	106	58	54.7	102	56.8
III	80	26	32.5	74	35.1
IV	65	9	13.8	62	14.5
I~IV	289	122	42.2	276	44.2

$$42.2\% (1) < x < 44.2\% (2)$$

(2) 永久治癒率 第二統計(治療患者数に對する%)

進行期	治療患者数	5年後健存者	% (1)	行方不明を除き	% (2)
I	33	29	76.3	33	76.3
II	102	58	56.8	101	57.4
III	77	26	33.7	74	35.1
IV	62	9	14.5	60	15.0
I~IV	279	122	43.7	273	44.6

43.7%(1) < \bar{x} < 44.6%(2)

(3) 第三統計(第二統計を治療別にしたもの)

(1) 手術統計(手術總計)

進行期	手術数	5年後健存者	% (1)	行方不明を除き	% (2)
I	22	17	77.2	不明例なし	
II	31	20	64.5		
III	15	5	33.3		
I~III	68	42	61.7		

61.7%

(1の1) 手術統計(術式: 廣汎性岡林式+ γ 後放射)

進行期	手術数	5年後健存者	% (1)	行方不明を除き	% (2)
I	7	7	100.0	不明例なし	
II	31	20	64.5		
III	14	5	35.7		
I~III	52	32	61.5		

61.5%

(1の2) 手術統計(單純全割+ γ 後放射)

進行期	手術数	5年後健存者	% (1)	行方不明を除き	% (2)
I	15	10	66.6	不明例なし	
II	0	0	0		
III	1	0	0		
I~III	16	10	62.5		

62.5%

(ロ) 放射統計(放射總計)

進行期	放射数	5年後健存者	% (1)	行方不明を除き	% (2)
I	16	12	75.0	16	75.0
II	71	38	53.5	70	54.2
III	62	21	33.8	59	35.5
IV	62	9	14.5	60	15.0
I~IV	211	80	37.9	205	39.0

37.9%(1) < \bar{x} < 39.0%(2)

(ロの1) 放射統計(甲術式: レ単純分割+ラ)

進行期	放 射 数	5年後健存者	%(1)	行方不明を除き	%(2)
I	14	11	78.5	14	78.5
II	57	30	52.6	56	53.5
III	57*	19	33.3	54*	35.1
IV	56	9	16.0	54	16.6
I~IV	184	69	37.5	178	38.7

$$37.5\%(1) < x < 38.7\%(2)$$

* 前同 Krönig 手術として手術の項に入れしもの2例は今回以下この項に變更す。

(ロの2) 放射統計(乙術式: レ単純分割+體腔管)

進行期	放 射 数	5年後健存者	%(1)	行方不明を除き	%(2)
I	2	1	50.0		
II	5	3	60.0		
III	4	1	25.0	不明例なし	
IV	5	0	0		
I~IV	16	5	31.2		

$$31.2\%$$

(ロの3) 放射統計(丙術式: レ単純分割+ラ+體腔管)

進行期	放 射 数	5年後健存者	%(1)	行方不明を除き	%(2)
I	0	0	0		
II	9	5	55.5		
III	1	1	100.0	不明例なし	
IV	1	0	0		
I~IV	11	6	54.5		

$$54.5\%$$

5. 外来, 入院一覧表(但し統計外は除く)

進行期	外 来	入 院	%
I	46	38	82.6
II	128	106	82.8
III	100	80	80.0
IV	85	65	76.4
I~IV	359	289	80.5

バターイエロー及びその非癌原性分解産物の
カタラーゼに対する作用

中原 和 郎, 福 岡 文 子

癌 研 究 所

(昭和19年5月24日受付)

Action *in vitro* on Catalase of Dimethylaminoazobenzol (Butter Yellow) and Its Non-carcinogenic Decomposition Products, Dimethyl-p-phenylenediamine and Aniline.*

Waro Nakahara and Fumiko Fukuoka

(Laboratories of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo)

(Received May 24, 1944)

Incidental to our recent study on the activity of liver catalase in liver cancer production and its inhibition, we made observations on the remarkable inhibiting effect *in vitro* of dimethylaminoazobenzol on liver catalase¹⁾.

In the present paper we wish to supplement this knowledge with the additional data which clearly show that the two known decomposition products of dimethylaminoazobenzol, recoverable from the urine of the animals fed with this substance, namely, dimethyl-p-phenylenediamine and aniline, are endowed with no such inhibiting power upon catalase as manifested by dimethylaminoazobenzol. We hasten to report these new findings in view of their possible significance in connection with the fact that neither dimethyl-p-phenylenediamine nor aniline retains the liver cancer producing action of the original dimethylaminoazobenzol (*Kinosita*²⁾).

Experiments

A number of normal adult rats were killed by exsanguination and the catalase activity of the liver was determined according to the method fully described in our previous paper¹⁾. Briefly the procedure was to extract 0.1 g of liver tissue with 10 cc of phosphate buffer solution of pH 7, to separate the extract by centrifugation, and to measure the catalase activity of the extract by means of a *Battelli-Stern* apparatus, using 0.3 cc of the extract diluted with 0.7 cc of the same buffer solution. The cc of oxygen obtained was recalculated into that at the standard condition. Extracts showing a high activity were chosen for the tests.

The substances to be tested were dissolved in phosphate buffer solution (pH 7) either directly or by first dissolving in a little absolute alcohol in

* Aided by a Scientific Research Encouragement Grant from the Department of Education.

1) Nakahara, W., and Fukuoka, F., Gann, Vol. 38, 340 (1944).

2) Kinosita, R., Trans. Soc. Pathol. Japon., Lib. 27, 709 (1937).

the case of difficultly water soluble substances, and 0.1 to 0.7 cc of the solutions of different concentrations were added to the liver extract-buffer mixture, replacing the corresponding amount of the plain buffer solution.

The repeated trials yielded practically identical results in each case, and the essential points in these results may be tabulated as follows:—

Amount in gamma per 1 cc of the reaction mixture	0	1	2	3	4	5	100	700
Aniline	13.2							12.9
Dimethyl-p-phenylenediamine	13.2						9.9	2.6
Dimethylaminoazobenzol	10.1	9.0	6.3	4.6	2.1	1.9		

The catalase inhibiting action of dimethylaminoazobenzol is overwhelmingly greater than the two other substances. p-Phenylenediamine and m-phenylenediamine were enumerated by Blaschko³⁾ among catalase inhibitors, and dimethyl-p-phenylenediamine may be expected to belong to the same category. It turned out, however, that the inhibiting action of dimethyl-p-phenylenediamine amounts to less than 1/100 of that of dimethylaminoazobenzol. The case of aniline needs no comment.

Summary

Dimethylaminoazobenzol, highly active in producing liver cancer in rats, is a powerful catalase inhibitor, but this catalase inhibiting action is not shared by either aniline or dimethyl-p-phenylenediamine, two ingredients of dimethylaminoazobenzol.

It is pointed out that aniline and dimethyl-p-phenylenediamine are both absolutely non-carcinogenic and that in these substances the loss of carcinogenicity is accompanied by the striking reduction of the catalase inhibiting action.

要 旨

肝癌生成及びその抑制に肝臓カタラーゼ作用との關係に就ての我々の前報告中に、バタ－イエローが試験管内でも、極めて微量でカタラーゼ作用を抑制することを記述した。

バタ－イエローは、動物体内に攝取されるを、一部分は aniline 及び dimethyl-p-phenylenediamine に分解されるが、此の兩者は何れも非癌原性である(木下)。本文に於て、我々は此の二種の物質が、癌原性の消失と同時に、カタラーゼに對する抑制機能も失つてゐる事を明かにした。

3) Blaschko, H., Biochem. Jour., Vol. 29, 2303 (1935).

乳腺に於ける癌結核併發例2例に就て (圖版 XXVII 及 XXVIII)

相野田芳教, 高岡裕

金澤醫科大學久留外科教室(主任・久留勝教授)

(昭和19年6月6日受付)

Über zwei Fälle von Koexistenz eines Karzinoms und einer Tuberkulose in derselben Mamma. (Tafeln XXVII u. XXVIII)

Yoshinori Ainota und Hiroshi Takaoka

(Aus der Chir. Universitäts-Klinik zu Kanazawa. Vorstand: Prof. Dr. M. Kuru)

(Eingegangen am 6. Juni, 1944)

乳腺は癌の好發部位なるも、結核の侵すは稀にして⁽¹⁾⁽²⁾、特に兩疾病の合併は極めて稀なるものゝ如く、泰西に於ては、Lebert の報告以來文獻にて蒐集し得たるは19例、本邦に於ては唐澤の1例あり。最近吾教室に於て、本症例2例を経験せり⁽³⁾⁻⁽¹³⁾。

第1症例 66歳婦人、約2月前より偶然右乳房に腫瘍あるに氣付き、約15日前より軽度の疼痛を認むるに至り、昭和16年9月9日入院す。診るに右乳房内上方乳嚢より2.5cm 距りて、第4肋骨上に拇指頭大より稍々大なる(3.0×3.0cm)軟骨様硬度を有し表面結節狀を呈する腫瘍あり。外皮ミの癒着は軽度に存するも、基底部ミの癒着なく、又壓痛なし、右腋窩淋巴腺2個豌豆大に硬く腫脹す。乳癌の診断のみに手術せらる。切除せる乳腺は、脂肪組織克く發育し、腺組織萎縮す。腫瘍は橢圓形を呈し外皮及基底大胸筋迄は浸潤しあらず。境界鮮明にして特に基底部は半米粒大乃至粟粒大硬き白色結節の存在するを見る。腋窩淋巴腺は大豆大より米粒大に至るもの22個を算し、硬きものあり。

組織學的には、腫瘍は大部分に於て境界鮮明なるも一部癌細胞巢を以て周圍に浸潤する單純癌にして、一部腺癌様構造を呈する部分あり。間質は淋巴球プラスマ細胞の反應性浸潤強く、淋巴球は特に癌組織周邊部に浸潤強く處々密集して小腫瘍を形成す。腫瘍の乳嚢部に近き端にて、大胸筋に近き深部に癌細胞に包埋されたる定型的結核結節あり。而してかゝる定型的結核性所見は此の部分のみに存す。腋窩淋巴腺には癌乃至結核性變化を認めず。

第2症例 50歳婦人、約8月前より左乳房外側に胡桃大腫瘍あるに氣付き、最近に至り局所に疼痛を認め時々左腋窩に放散す。昭和18年4月9日入院す。診るに、乳房は處女性乳房を示し兩側乳嚢共に陥没す。左乳房に於て、乳嚢下部より上方及内側に互りて稍々横に長き略四邊形(9×6cm)鶯卵大腫瘍あり。表面結節狀軟骨様硬度境界鮮明皮膚ミ癒着するも下部ミは癒着なし。左腋窩に硬き蠶豆大より豌豆大淋巴腺3個を觸れ壓痛あり。血液は稍々貧血あり(赤血球總數 318×10^4 、血色素量38% ゲーリーー)、血液沈降速度中間値67.5mmを示す。胸部エツキス線検査上、右肺門部より下葉に向ひて稍々軟き陰影を認む。左乳癌を診斷せられ手術す。

切除せる乳腺は、脂肪甚だ多く、腫瘍は灰白色實質性軟骨樣硬度を示し處々粟粒大乃至半米粒大結節或は癒合し、或は稍々孤立して散在す。乳嚢部に於ては、其の外皮直下に達するも其の他の部分及基底部に於ては、厚き脂肪を以て周圍組織と距たる。乾酪化乃至液狀物質を認めず。腋窩淋巴腺は19個ありて大多數のもの硬し。

組織學的には、乳嚢部を中心とする殆んぞ全乳腺組織は癌及結核に侵され、周邊部に僅かに腺胞殘存す。此處に於ても慢性乳腺症の變化(囊腫、纖維腺腫、面皰樣囊腫、淡色上皮細胞囊腫等)あり。癌は單純性充實癌なり。間質は淋巴球の反應性浸潤相當強度に存在し、結核結節も混在するも又癌の部分に結核性變化の浸潤し來たれるを思はしむる部分あり。癌細胞は乳管管腔を滿たし、或は其の周圍に浸潤し、腺胞小葉内腺胞周圍に達し、或は神經周圍、進んでは神經鞘内に迄浸潤す。上述の癌細胞浸潤は甚だ強盛にして、乳嚢部外皮直下迄侵かし同部平滑筋纖維間及乳管周圍に達す。一方結核結節は、増殖性傾向強き性質を有し、粟粒大結節孤立性乃至稍々密集性に存在す。少數のものに於て輕度の乾酪化を認む。該結核結節は、癌組織内に多く存在し、又乳管上皮細胞下、腺胞小葉内、神經鞘周邊部にも存在す。場所によりては、乳管を全く充たし居るもの、乳腺周圍脂肪組織に接して孤立性に結節を形成しあるもの等あり。尙 *Langhans* 巨細胞内及結節周邊部に結核菌を證明せり。腋窩淋巴腺に於ては、癌轉移を證し、又結核結節あり定型的 *Langhans* 巨細胞を有する新鮮なるものにして、概して癌性浸潤強盛にして殆んぞ淋巴腺固有組織は破壊され、之に結核結節を伴ふもの多し。

扱て、癌と結核との反撥性に就ては、古くは *Rokitansky* (1838) は體質的に全く異なる疾患なりとし同一個體に於ける併存を否定せり⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。然乍 *Lebert*, *Virchow*, *E. Wagner*, *Friedreich*, *O. Weber* 等は同一個體に於ける共存例を報じ⁽¹⁶⁾、爾後多くの共存例の報告を見るに至り、*Martius* 及 *Dietrich* は同一器官に共存するを否定せり。然乍之も *Cruveilhier* (1825) の舉丸に於ける共存例を初めし、其の後も兩疾患共存例の報告尠からず。現今に於ては、兩疾患の關係は *Lubarsch*⁽¹⁷⁾、草壁⁽¹⁸⁾、鈴江⁽¹⁹⁾等の統計的觀察に明かなる如く、同一個體に發現するに左程稀有ならざるも、然も體質的には相反撥性なりと解し得。此の事は罹患臓器に付きても同様の傾向を有するものにして、鈴江は癌の發生し易くして結核の來り難き臓器として胃、子宮、直腸、食道、脾臓、乳腺、卵巢、膽囊及膽管を挙げ、結核に罹患し易くして癌に襲はるゝこと少き臓器として腎臓、小腸、脾臓、盲腸を挙げ、兩疾患共に發現し易き臓器として肝臓、大腸、肺臓等を擧ぐるを得と爲せり。其の他文獻に徵するも癌腫と結核とは相反撥する性状を有するものゝ如く⁽¹⁹⁾、同一器官に於ける兩者の併存特に其の強盛性なるものゝ併存は極めて稀なり。

次に兩疾患の病因的關係に就ては、諸家の説あるも⁽²⁰⁾⁽²¹⁾、要するに *Bundschuh* も謂ふ如く次の3可能性あり。

(イ) 結核が癌の發生に對し原因的關係を爲す。

(ロ) 癌が一次性にして結核は二次的に感染す。

(ハ)兩者併存は全く偶然にして互に病因的關係を認め得ず。

結局、一般に兩者の併存は偶然の合併をなすもの多きも、結核が癌發生の誘因を爲す場合少からざるべく、又癌が結核の感染を受くる場合も否定し得べからずを考ふるに至當せん。

自驗例に於て、その病因的關係を考察するに、第1症例に於ては、腋窩淋巴腺に何等癌及結核性變化を認めず、乳腺に於ける癌も未だ強盛なりと言ふを得ず、結核性變化亦極めて輕微にして、家族歴に癌及結核の素因を認むるも、既往に結核性疾患の認むべきものなく、組織學的檢索によるも何等兩疾患の因果關係を確實に證し得るものなし。即ち本例は病因的關係不明にして、恐らくは全く偶然に併存せるものならん。第2症例に於ては、兩疾患共極めて強盛性にして同一乳腺に於て癌性病變と結核性病變と全く瀾沌として併存す。即ち兩疾患の相錯綜して存在する都あり、結核結節のみ孤立して存する都あり、結核性病變に癌の浸潤しつつあるを思はしむる都あり。何れを主、何れを従と斷じ難し。腋窩淋巴腺に於ては、概して癌性浸潤強盛にして結核性病變の新鮮なるものを比較的周邊部に認む。家族歴に既往症に結核性素因を認めず。雖もこゝより結核性疾患の體內何れか臓器に存するを否定し得ず。殊にエツキス線寫眞に於て右肺下葉に陰影を認め得たり。腋窩淋巴腺には上述の如く古き結核性病變を認めず。從而之よりの逆行性感染は否定し得。又本例は先天性乳嚢變形あり、陥没せる乳嚢の汚染し易きは容認し得る。よにして既述の如く乳管上皮下或は腺小葉に定型的結核結節を認むるの所見ありて、乳嚢よりの乳管を介する結核感染も思考し得ざる所に非ざるも、之が感染徑路を病理組織學的に早計に斷定し得ざるものこす。周圍臓器よりの直接浸潤性感染は之を否定し得べし。凡そ乳腺の結核菌感染は血行性のもの最も多きものとせられ居るよりして、本例も恐らくは癌の及ぼす全身的變化と關聯し身體何れかの部の結核病變(恐らくは肺)の再燃を來たし、既存乳腺の癌性變化の上に血行性結核菌感染の惹起せられたるものと解釋するを至當とせん。

獨筆に當り御指導、御校閲を賜はりたる恩師久留教授並に御教示を賜ふせる本學病理學教室名譽教授中村八太郎先生に衷心より感謝の意を表す。

主要文獻

- 1) 都築正男, 中外醫事新報, 1085, 817 (大正14年).
- 2) 實藤保, 治療雜誌, 3, 1476 (昭和8年).
- 3) A. Fricke, Beitr. klin. Tbc., 8, 309 (1907).
- 4) H. Klose, Beitr. klin. Chir., 66, 1 (1910).
- 5) H. Lebert, Arch. Anat. Physiol. wiss. Med., 190, 286 (1844).
- 6) Whartin, Amer. J. med. Sci., 68, 25 (1899).
- 7) Franco, Virch. Arch., 133 (1908).
- 8) Bundschuh, Beitr. path. Anat., 57, 65 (1914).
- 9) Fränkel, Strahlentherapie, 12, 595 (1921).
- 10) Dupont et Leroux, Centralorg. ges. Chir. u. Grenzgeb., 15, 84 (1922).
- 11) K. Hollósi, Cbl. Chir., 65, 1812 (1938).
- 12) 唐澤準吉, 南滿醫學會雜誌, 6, 42 (大正7年6月-大正8年4月).
- 13) J. Wolff, Die Lehre von der Krebskrt., Berlin, 2, 105 (1911).
- 14) 森茂樹, 鈴江禮, 實驗腫瘍學, 170 (昭和10年).
- 15) Clement, Virch. Arch., 139, 35 (1895).
- 16) Lubarsch, Virch. Arch., 61, 280 (1888).
- 17) 鈴江禮, 癌, 21, 292 (昭和2年).
- 18) Mc. Caskey, Amer. J. Sci., 124, 97 (1902).
- 19) Wolff, Die Lehre von d. Krebskrt., 1, 314, 380 (1929).
- 20) Ribbert, Geschwulstlehre, Bonn, 2, 97 (1914).
- 21) Cheattle and Cutler, Tumors of the Breast, London, (1931).

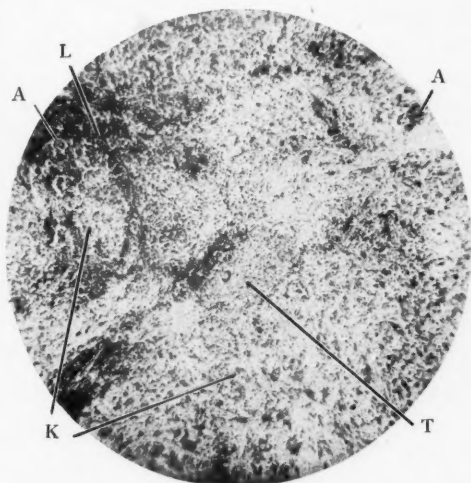


Abb. 1. Fall 1.

- A Atrophierte Milchdrüse
- K Karzinomzellen
- L Lymphozyteninfiltration
- T Tuberkel

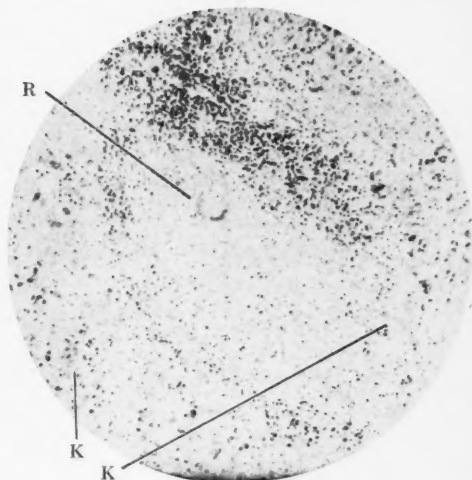


Abb. 2. Fall 1.

- Vergrößerung der Tuberkel,
- K Karzinomzellen
- R Riesenzelle

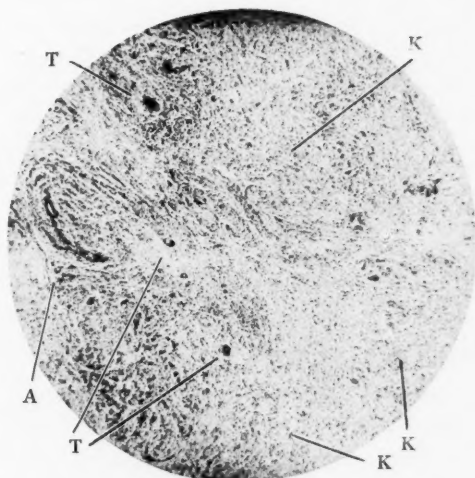


Abb. 3. Fall 2.

- A Atrophierte Milchdrüse
- K Karzinomzellen
- T Tuberkel mit Riesenzellen

Yoshinori Ainota und Hiroshi Takaoka: Über zwei Fälle von Koexistenz einer Karzinoms und einer Tuberkulose in derselben Mamma.

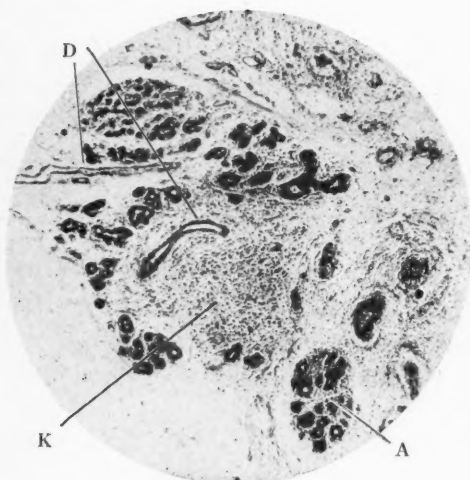


Abb. 4. Fall 2.
Karzinominfiltration des Drüsenläppchens.
A Drüsenläppchen
D Ausführungsgang
K Karzinomzellen

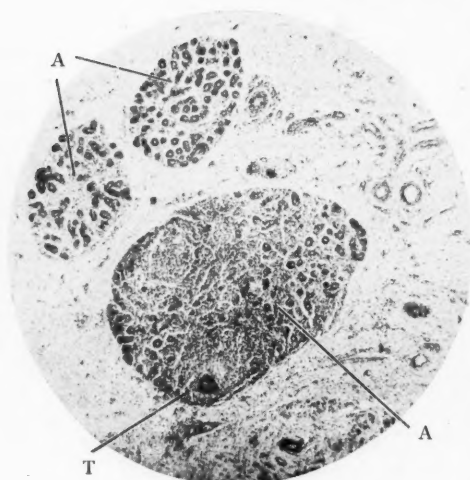


Abb. 5. Fall 2.
Tuberkel im Drüsenläppchen.
A Drüsenläppchen
T Tuberkel mit Riesenzelle

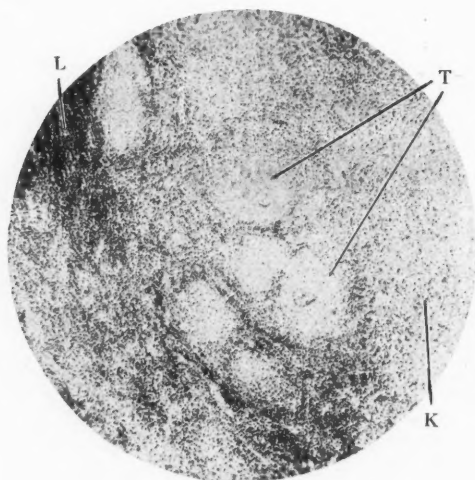


Abb. 6. Fall 2.
Karzinom und Tuberkel der Achseldrüse
K Karzinomzellen
L Lymphfollikel
T Tuberkel

Yoshinori Ainota und Hiroshi Takaoka: Über zwei Fälle von Koexistenz einer Karzinoms und einer Tuberkulose in derselben Mamma.

腫瘍嗜好性の機構に就て(染色性と極性及び脂溶性との関係)

(Chinin-誘導體と可移植性腫瘍(其5))

祖父江勘文

東京帝國大學醫學部藥理學教室

(昭和19年7月15日受付)

On the Mechanism of Tumoraiffin Character of Dyestuffs.

The Relation between Dyeing Power and Polarization
as well as Solubility. (Quinine Derivatives
and Transplantable Tumor (V)).

Noribumi Sofue

(Department of Pharmacology, Tokyo Imperial University)

(Received July 15, 1944)

I. 化學構造と生體染色 前報告(其2)⁽⁴⁾にて57種の色素を用ひて生體染色を試みたが、其内 Azo-色素群が化學構造と染色性に關して規則的な關係を示したので之を表示する。

第1表 Azo-色素群の染色性と化學構造との關係

		側 鎖						色 素 分 布			症 候
		Sulfon	OH	SO ₂ NH ₂	NHCOCH ₃	CH ₃	NH ₂	皮 膚	腫 瘍	腦	
第1群	Akti, Shiono	3	1		1			+	+	±K*	
	Prontosil soluble, B*	2	1	4	1			+	+	±	
	Chromotrop 2R, G*	2	2					+	+	—	
第2群	Trypanblau, G	4	2			2	2	+	+	+K ±Z	
	Trypanröt, G	5				2	2	+	+	±K	
	Vitalrot, G	3				2	2	+	+	—	
	Kongorot, G	2				2	2	—	+	±	
	Azorubin S, G	2	1					—	+	+	
第3群	Orange G, G	1	1					±	+	+	
	Bismark Brown, G					4		±	+	+	{ 倦怠 強直性 痙攣 同上 間代性 痙攣 嗜眠性
	Scharlachrot, G		1			2		±	+	+	
	Sudan III, G		1					+	+	+	
	Buttergelb, T*					2	1	+(黄)**	+	+	
	Chrysoidin, G					2	2	+	+	+	

* B: Bayer

G: Grüber

T: 武田

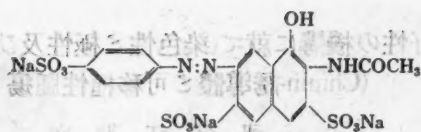
{ K: 腦皮質

{ Z: 腦皮質下部及腦底部

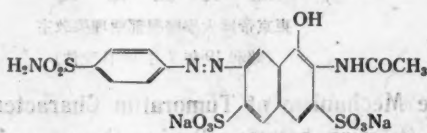
** 組織により變色する。

第 1 群

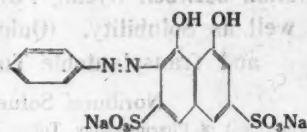
Akti, Shiono



Prontosil soluble, B

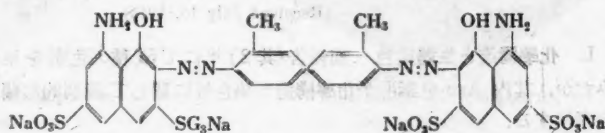


Chronotrop 2R, G

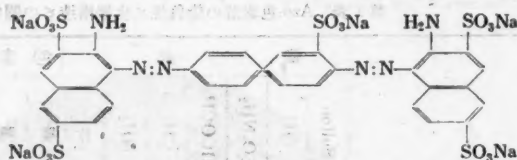


第 2 群

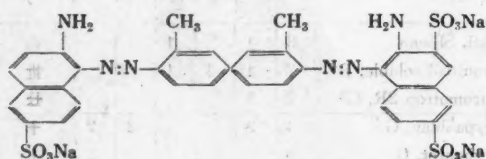
Trypanblau, G



Trypanrot, G



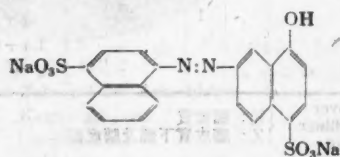
Vitalrot, G



Congorot, G



Azorubin S, G



Orange G, G

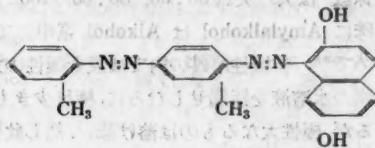


第 3 群

Bismarkbrown, G



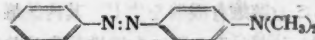
Scharlachrot, G



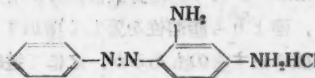
Sudan III, G



Buttergelb, Takeda



Chrysoidin, G



前表を見るに 3 群に分ける事が出来る。

第 1 群 皮膚及び腫瘍に同等又は皮膚に寧ろ多く集るもの。之は Naphthalin 核を有する Mono-azo 色素で Sulfon 基及び OH を有し、NH₂ 基を有せず。

第 2 群 腫瘍のみに多く集るもの。之は 2 個の Naphthalin 核を有し、Sulfon 基に NH₂ 基を有する Dis-azo 色素で、Sulfon 基の数により腫瘍に対する嗜好性は増加するが、第 1 群に Amino 基なきより見れば、Amino 基も必要の様である。Mono-azo の場合には腫瘍に対する嗜好性は減少する。

第 3 群 腫瘍及び腦殊に腦に多く集るもの。之は Dis-azo 又は Mono-azo 色素で Benzen 又は Naphthalin 核を有し、Sulfon 基を缺き、Amino 基は有り又は有せず、一般に脂溶性*を示す。

一方腫瘍、皮膚、腦に就て酸鹼基平衡状態を既述の Neutralrot 螢光法及び Fluorescein 生體染色法³⁾にて檢し、他方類脂體含有量を Sudan III 生體染色を以て檢するに第 2 表の如くなる。

第 2 表

	皮 膚	腫 瘍	腦
酸鹼基平衡状態	強 酸 性	強 酸 性	{ 皮質 弱酸性 中心 強酸性
類脂體含有量	少	稍 有 り	極めて多し

* 脂溶性：非極性にて有機溶媒に溶解する性質、從つて類脂質に溶解する性質を假りにかく名付く。

然らばかゝる組織に集る色素は或點に於て共通な性質を有す可であるから其性質を檢して見る。

II. 有機性溶媒に依つて色素の脂溶性及び極性檢出⁽⁴⁾ 元來物質は溶媒に近似の性質であるが最も良く溶けるものであるが⁽⁵⁾、今水に不溶な Chloroform, Aether 及び Amylalkohol を選んで之れに溶かして見る。藤田⁽⁶⁾に依れば之等の物質の有機性・無機性の係數* は夫れ夫れ 80:60, 80:65, 100:100 次第に無機性即ち極性が増してゐる。殊に Amylalkohol は Alkohol 系中にて水に不溶なものの中で最小の C 数を示すもので**、有機性溶媒の内では最も極性の小なるものゝ一つである。今是等の溶媒に色素の水溶液を接觸せしむるに、極性少きものは Aether 又は Chloroform に容易に溶けるが、極性大なるものは溶け難い。然し此極性大なるものも Amylalkohol に對してはかなり溶けるものが多くなつて來るが、然し更に極性大なるものは之にも全く移行しない。今溶解試験にて、原水溶液に強 Alkali を加へるに鹽基性色素鹽は遊離鹽基を出し、極性減少し脂溶性増加して有機性溶媒に多く行くが、同様に酸性色素鹽は強酸を加へるに、遊離有機酸を生じ、其内遊離 Sulfon 酸のみでは強酸で極性大であるが、之に Amin⁽⁶⁾が入り更に有機性部分が增大するに、解離度は減少し極性は比較的に小となり、鹽よりも脂溶性を著しく増加する。此時 $1/20$ N HCl の如き比較的弱き酸にて遊離酸を出すものもあるが、之にて遊離せざる時は稀鹽酸を用ひる。然し是にても Sulfon 酸多き時は酸度強くして遊離酸を出さぬか、又出しても極性強くして有機性溶媒に移行せぬ。藤田⁽⁶⁾によれば鹽の無機性は 350 以上、遊離酸殊に Sulfon 酸は 250 なる相當強い無機性を示すに反し、Amino は 70 なる弱い無機性を示すに過ぎず、遊離鹽基が脂溶性多きに拘はらず、遊離有機酸が脂溶性の少い事も之にて説明出来る⁽⁶⁾。

今逆に鹽にては極性あまり大で僅少の差異及び其非極性部分との關係を見る事不能なりしものを、酸又は鹽基を加へて比較的極性少き遊離酸又は鹽基にして、有機溶媒に對する溶解度を比較檢査する事により、或物質の脂溶性及び極性の大小等を判斷する事が出来る。即ち、

- | | | |
|-----|---|----------------------|
| 第 1 | (1) 其儘にては Amylalkohol に移行せず、更に稀鹽酸を加ふるも(量は第 3 表参照)移行せず。 | 極性強く、強酸性にて脂溶性少し。 |
| | (2) 其儘にては Amylalkohol に移行せざるも、稀鹽酸を加ふる事により移行す。 | |
| | (3) 其儘にては Amylalkohol に移行せざるも、 $1/20$ N HCl を加ふる事により移行す。 | より下に極性次第に減少し、脂溶性増加す。 |
| 第 2 | Chloroform にても Amylalkohol の如き 3 階段あり。 | |
| 第 3 | Aether にても Chloroform の如き 3 階段あり。但し Aether と Chloroform は其性質近似せり。 | |

* 藤田は此係數を分配率・溶解度・沸點・融點等より計算してゐる。

** 之より C 数・極少い Butylalkohol が Amino 酸分別抽出に利用せられる事は Amylalkohol を此所で利用した事に一つの示唆を與へる。

第4 其儘にても Chloroform 又は Aether に移行するも、 $\frac{1}{20}$ N NaOH 附加により移行量増す。極性相當強く、鹽基性且つ脂溶性なり。

第5 其儘 Aether 又は Chloroform に容易に移行し、酸鹽極性殆んどなく、脂溶性多基何れを附加するも其移行量殆んど増減せず。し。

扱以上の考を以て色素液の有機溶媒に對する溶解度を檢する(第3表)。

第3表 酸又は鹽基附加による脂溶性溶媒に對する溶解度の變化表

*HCl { Aether 等溶媒 1.0cc II : I に於ける $\frac{1}{20}$ N HCl の代りに稀鹽酸
I: $\frac{1}{20}$ N HCl 0.5cc NaOH: $\frac{1}{20}$ N HCl の代りに $\frac{1}{20}$ N NaOH
0.2% 色素液 0.5cc Aq. : 酸又は鹽基の代りに蒸餾水
溶解度は右の順に強くなる — < ± < 卅 < 卅 < 卅 < 卅 < 卅 等

第1群 酸性色素

	Aether	Chloro- form	Amyl- alcohol	Orange G		HCl	II	—	—	—
Trypanblau	HCl	—	—	±	Azorubin S	HCl	II	—	—	卅
	NaOH	—	—	±		NaOH	II	—	—	—
	Aq.	—	—	±		Aq.	II	—	—	卅
Trypanrot	HCl	—	—	±	Janusgrün	HCl	I	—	卅	卅
	NaOH	—	—	±		NaOH	II	—	卅	卅
	Aq.	—	—	—		Aq.	II	—	卅	卅
Chromogen Weigert	HCl	—	—	—	Bismark- brown	HCl	I	—	卅	卅
	NaOH	—	—	—		NaOH	II	—	卅	卅
	Aq.	—	—	—		Aq.	II	—	卅	卅
Chromotrop 2R	HCl	—	—	±	Scharlachrot (Diäthylen- glykol に溶 かし後水を 加ふ)	HCl	I	—	卅	卅
	NaOH	—	—	卅		NaOH	II	—	卅	卅
	Aq.	—	—	—		Aq.	II	—	卅	卅
Vitalrot	HCl	—	—	±	Sudan III (同上)	HCl	I	—	卅	卅
	NaOH	—	—	卅		NaOH	II	—	卅	卅
	Aq.	—	—	—		Aq.	II	—	卅	卅
Akti, 25	HCl	—	—	卅	Buttergelb	HCl	I	—	卅	卅
	NaOH	—	—	—		NaOH	II	—	卅	卅
	Aq.	—	—	—		Aq.	II	—	卅	卅
Prontosil soluble	HCl	—	—	—	Chrysoidin	HCl	I	—	卅	卅
	NaOH	—	—	—		NaOH	II	—	卅	卅
	Aq.	—	—	—		Aq.	II	—	卅	卅
Congorot	HCl	—	—	±		HCl	I	—	卅	卅
	NaOH	—	—	卅		NaOH	II	—	卅	卅
	Aq.	—	—	卅		Aq.	II	—	卅	卅

(Lipoid)
溶解性

III. 極性及び脂溶性と腫瘍嗜好性との關係 今 Dis-azo 色素に就て其腫瘍嗜好性
と極性及び脂溶性とを第3表より取り出して檢して見るに(第4表)。

第4表 (*第3表参照)

	Amylalkohol に 對する溶解度		染 色 度		
	$1/20N$ HCl 附加*	稀鹽酸附加	皮 膚	腫 瘍	腦
Trypanblau	±	++	+	卅	±
Trypanrot	±	++	+	卅	++
Vitalrot	±	卅	+	性	—
Congorot	±	卅	±	±	±

之によれば稀鹽酸附加による脂溶性増加と腫瘍に對する染色性は相反してゐる。
即ち酸性極性強くして脂溶性少きものが酸性なる腫瘍に最も染色性が強い。従つて此
種の色素の腫瘍嗜好性は脂溶性にあらずして酸性極性によるを考へられる。更に第3
表より類似の Azo 色素に就て檢するに第5表の様である。

第5表 (*第3表参照)

	Amylalkohol に對する溶解度				染 色 性		
	$1/20N$ HCl*	稀鹽酸	$1/20N$ NaOH	Aq.	皮 膚	腫 瘍	腦
Chromogen Weigert	—	—	—	—	±	++	±
Akti 25	—	++	±	—	卅	卅	±
Prontosil soluble	±	++	—	—	+	±	±
Orange G	—	卅	—	—	—	+	+
Azorubin S	+	卅	—	++	—	+	+

之も同様に酸附加による脂溶性増加とは反對に腫瘍染色性は減少する。即ち極性強
き物程腫瘍嗜好性が強い。更に第3表より Alkali 性の Dis-azo 色素に就て檢するに
第6表の如くである。

第6表 (*第3表参照)

	Chloroform に對する溶解度			染 色 性		
	$1/20N$ HCl*	$1/20N$ NaOH	Aq. dest	皮 膚	腫 瘍	腦
Janusgrün	卅	卅	卅	—	±	±
Bismarkbrown	—	卅	卅	±	+	+
Scharlachrot	卅	卅	卅	±	++	卅
Sudam III	卅	卅	卅	+	卅	卅
Buttergelb	++	卅	++	+	卅	卅
Chrysoidin	+	卅	++	+	卅	卅

此場合色素は Alkali 附加によつて脂溶性が増して來る様な Alkali 極性が現はれて
ゐるか、或は酸鹽基何れを附加するも其脂溶性に増減傾向の無い、即ち極性少くして

脂溶性を示してゐるが、實際に腦及び腫瘍は同程度に染色してゐるか、或は寧ろ腦の方が強く染色してゐて、第4及び第5表の場合と異なる事を示してゐる。

之を要するに Dis-azo 色素の特異腫瘍嗜好性は酸性極性に依つて行はれ、脂溶性性質は重要でない様に思はれるが、此事は既に第2報⁽⁴⁾にて報告した Sulfon 基腫瘍嗜好性との間の密接なる關係に裏書を與へる様に思はれる。又第4及び第5表で有機溶媒として Amylalkohol を採り上げた事は Amino 酸抽出に應用せらる Butylalkohol と C 1 個の差である事は何等かの意味を與へ得る事になるかも知れない。

總 括

(I) 化學構造と染色性との間に密接なる關係を見出し得る Azo-色素に就て檢するに3種に分類出来る。

第1群 皮膚及び腫瘍に同等又は皮膚に寧ろ多く集るもの 之は Naphthalin 核を有する Mono-azo 色素で Sulfon 基及び OH を有し、NH₂ を有せず。

第2群 腫瘍のみに多く集るもの 2個の Naphthalin 核を有し、Sulfon 基と NH₂ 基とを有する Dis-azo 色素で、Sulfon 基の数により腫瘍に対する嗜好性は増加するが、第1群に Amino 基なきより見れば、之も必要の様である。Mono-azo の場合には腫瘍に対する嗜好性は減少する。

第3群 腫瘍及び腦殊に腦に多く集るもの 之は Dis-azo 又は Mono-azo 色素で Benzen 又は Naphthalin 核を有し、Sulfon 基を缺き、Amino 基は有り又は有せず。一般に脂溶性を示す。

(II) 體組織の酸鹽基平衡状態を Neutralrot 生體染色螢光法にて檢し、類脂體含量を Sudan III 生體染色にて檢するに、皮膚は強酸性にて類脂體少く、腫瘍は強酸性にて類脂體稍々有り、腦は大體に於て鹽基性にて類脂體豊富である。

(III) Aether, Chloroform, Amylalkohol に對する Azo-色素の溶解度を其儘又は Alkali 酸又はを加へて檢する事により色素が極性(酸性又は鹽基性)又は非極性即ち脂溶性かを知り得るが、之を(I)及び(II)と比較する事により酸性の極性強く脂溶性少き色素が強酸性にて類脂體稍々あるにすぎぬ腫瘍に對し染色性の強い事を知る。於茲此種色素の腫瘍嗜好性は脂溶性にあらずして酸性極性に關する事が推察されるが、之に依て第2報に報告した Sulfon 基腫瘍嗜好性との間の密接なる關係に裏書を與へる様に思はれる。

終りに薩田村・東・小林三教授の御懇篤なる御指導を感謝する。

文 獻

- 1) 千谷利三, 無機物理化學, 490頁, 513頁(昭17).
- 2) 植田龍太郎, 化學外論, 230頁(昭16).
- 3) 祖父江勲文, 癌, 36, 99(昭17).
- 4) 祖父江勲文, 癌, 36, 393, 396(昭17).
- 5) 藤田禮, 有機化合物概念圖と其應用, 化學實驗學, 第2部, 3卷, 125頁(昭18), 及び有機分析, 37, 170頁(昭5).
- 6) 山岡望, 有機化學構造論, 903頁(昭9).

酸性色素又は薬物の単細胞動物に対する
毒性試験及び其特異性に就て
(Chinin-誘導體と可移植性腫瘍(其6))

祖父江 勘文

東京帝國大學醫學部薬理學教室

(昭和19年7月15日受付)

On the Testing Method of Toxicity and Specificity of Acid
Dyestuffs or Preparations upon Microbes. (Quinine
Derivatives and Transplantable Tumor (VI)).

Noribumi Sofue

(Department of Pharmacology, Tokyo Imperial University)

(Received July 15, 1944)

1. 酸性色素又は薬物の試験對照動物としての *Vorticella* に就て 前同報告(其2)⁽¹²⁾に於て酸性色素は酸性個所に集り、鹽基性個所に集る事少く、而して肉腫に多く集るに反し、鹽基性色素は一般に鹽基性及び脂溶性個所に集り、酸性個所に集る事少く、從つて肉腫に集る事少きを報告した。吾人の目的は惡性腫瘍を治療するにあるので、酸性色素で且つ殺細胞力を有するものを必要とする。今迄に酸性色素又は薬物で惡性腫瘍の治療を研究したものは篠崎芳郎⁽⁹⁾の Isaminblau, 天野重安・橋田雅人の Nilblausulfot⁽³⁾, 政山龍徳・橋山恒子・中禁就廣・野田邦廣の Anthranil 酸⁽²³⁾, 田中秋三・坪井澄也⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾の Heteroauxin 及び β -Indol 醋酸 Kali・田中秋三の Myosalvarsan 及び Neosalvarsan, 澁谷鐵・稻葉眞理⁽¹⁶⁾の Tartarus stibiatus, 鈴木健太郎・宮尾定信⁽¹⁷⁾の Amino 酸, 花岡鶴三郎・W. Schulemann⁽²³⁾の Eosinselen (Selencyankalium-Dinatrium-dibrom-dinitro-fluorescein), Eric Boyland⁽⁴⁾の2鹽基性酸等があるが、從來の報告によれば、酸性色素は殺菌力少く⁽¹⁸⁾⁽²⁰⁾⁽²²⁾, 殊に Sulfon 基を入れると毒力が減少されると云はれてゐる⁽²¹⁾。然し乍ら酸性色素又は薬物の毒性試験の場合には先づ之が結合が必要であり、從つて上記の理由に依り之が對稱には酸性の微生物を用ひねばならぬが、今迄は常に Typhus, Staphylococcus, Cholera, Paramecium, 腐敗菌の如き陰性帯色の微生物のみを用ひ^{(8)(16)*}, 從つて鹽基性色素又は薬を以てしては有利であるが、酸性色素又は薬を以てしては不利であるのは當然である⁽¹²⁾。即ち酸性微生物(陽性帯電)が必要であるが、之には酸性培養基で生育するものなら可ならんとて乳酸菌を検した⁽⁴⁾。之は外圍が Trypanblau にて好染, 中心は Neutralrot にて好染であつたが***, 不動なので簡単に其生死を判断し得ぬので利用不可能である。然るにたまたま Paramecium (P) を以て毒性検査中, 共存する *Vorticella* (V)^{***} が⁽⁵⁾, 類鹽基に親和性少く, 酸性色素に親和性強く且つ活潑なる運

* 細菌は兩性體にて鹽基性培養基に生育する故に陰性に帶電すると考へられてゐる。

** Trypanblau, Trypanrot 等は酸又は鹽基反應にても同等に菌體の周圍を粗大顆粒狀に染色し, Neutralrot, Methylenblau 等の鹽基性色素は鹽基性溶液にては全く染色せず, 中性液にてよく染色し酸性液にて弱く染色し, 其染色は中心のみにて從つて菌體は酸性色素染色の場合より細く見える。酸鹽基兩色素を混合染色するに, 周圍の酸性色素部のみ染まり, 中央の鹽基性色素染色部は染まらぬ。

*** *Vorticella* は溝水中にて容易に手に入る。蕎エキスにてPとVと同時培養すると, V早く現はれ後P多くなり, Vは減少する。

動を示すので(Pは之と反対なり), 従来用ひられたPと比較しつゝ、酸性色素の毒性を検せんとした。結果は培養基のpHが甚だしく關係するので、pHを種々に變更して比較した(第1及び2表)。

第1表 Neutralrot(鹽基性色素)による實驗

14/IV 1924 實驗 { 4/IV 培養開始せる培養液 2.0cc
0.2% Neutralrot 液 2 gtt
1/10N HCl 又は NaOH 2 gtt

	酸 附 加 液	無 處 置 液	アルカリ附加液
P	60分後全部死亡 赤染+++	35分後全部死亡 赤染+++	20分後全部死亡 赤染し死亡と共に黄染+++
V	60分後 1/2 尚生存し、 元氣よし。赤染+++	35分後全部死亡 赤染+++	30分後ほとんど死亡 赤染後死と共に黄染

附記 * 核の近くが點狀に赤染し、靜かに動く。後全體に滲蔓性に反應により赤又は黄に染色し死す。

*** 始め空胞のみ赤染し、其間は動く。後滲蔓性に、反應により赤又は黄に染まりて死す。

第2表 Trypanblau(酸性色素)による實驗

13/IV 1942 實驗 { 1/IV 培養開始の培養液 2.0cc
0.2% Trypanblau 液 2 gtt
1/10N HCl 又は NaOH 2 gtt

		酸 附 加 液		未 處 置 液		アルカリ附加液	
		20~30分後	3 日 後	20~30分後	3 日 後	20~30分後	3 日 後
P	染色	—	—	—	—	—	—
	運動	+++	+++	+++	+++	+++	+++
V	染色	—	++*	±	+++	—	—
	運動	+++	—~+++	+++	—~+++	+++	+++

附記 * Vorticella の中央の核が最も強く染色し、周囲の細胞體は淡染色す。食空胞は染色し難し。

** 染色 ++~— 染色なきは運動盛に染色と共に運動停止す。
運動 —~+++

Neutralrot: 染色速にして酸性及び Alkali 性共にV及びP共に始めは食空胞、Pは更に核のみ赤染し、其間は兩者共に運動活潑であるが、後色調が滲蔓性に擴がるに運動は消失する。恐らく死によつて色素が核より擴散したる爲であらう。擴散する色素液の色調は酸性液では赤、Alkali 性液でも始めは赤であるが、後周圍より次第に黄變するが、中央は猶赤色に止まる(死によつて細胞膜透過性が増加して外圍の Alkali 液の浸入を許したる爲でもあらうか。猶 Alkali 性液中にても蟲體は赤染し酸性なるを知る)。Pを Neutralrot 液中に入るとに赤染し、赤染の進行と共に運動止む。此時鹽基性にすれば赤染早く、反之鹽酸を加へて酸性にすれば一度染色せるものも退色始め、之と共に既に止まりし運動も再び現はれて來る。即ちV及びP共に鹽基性にすれば毒性及び染色性強くなり、酸性にすれば反対に遅くなるを見る。PとVとを比較すればPの方が反應が早い。

Trypanblau: 濃度薄き時は酸性にて長時間後にV蟲體の中央部を染め、其内にあ
る食空胞は僅に淡染し、鹽基性にて不染、染色の程度を平行して運動消失する。Pに
對しては酸鹽基性共に不染にして毒性なく、唯濃度濃き時はPも漸く瀰蔓性に染まり
運動性を失ふ、即ち鹽基性色素は同時に類脂體溶解性であるので⁽¹²⁾、酸鹽基性何れの
對稱物も多少類脂體を含有してゐる可く、從つて何れにも溶解するが、其際酸又は鹽
基の極性の多少により染色性が増減せられるを考へられる。反之酸性色素は Lipoid
不溶性なので確極性のみによりて結合し、かへりて脂溶性とは相反するもので特異性
を發揮するものと思はれる。酸性色素が酸性液で、鹽基性色素がアルカリ性液で強化
される事には多くの文獻がある⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾。即ち酸性色素又は藥の毒性檢定には、酸性色素
に特異性を示し陰性帯電たる可きVが適當であり、今迄のPを用ふる事は不適當であ
り、之等によつて檢した所の酸性色素が鹽基性色素よりも毒力が弱いと云ふ從來の結
果も再検討せねばならない。

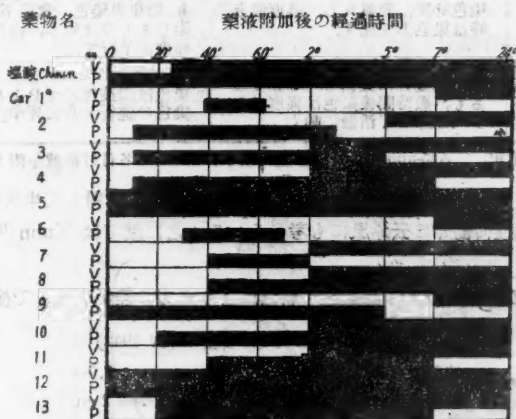
前實驗に於て未處置液に酸性液に於ては酸性色素はほぼ同様に作用するので、未處
置液中に於ける5種の酸性色素を檢して見たが(第3表)、同様にPに對しては作用
せず、Vに對して種々な程度に作用してゐるのを見た。

第3表 酸性色素のP及びVに對する作用程度の比較

		22/V 1944 實驗 (19/V 1944 培養開始の培養液 2.0cc 0.2%色素液(新鮮) 2 gtt)							
	實驗開始 後の時間	P				V			
		%	狀 態	染色 程度		%	狀 態	染色程 度	
Trypanblau	30分後		元氣よし	—		40 60	元氣よし、 稍く静か		±
	3日目		稍く静か	±		100	死 亡		±
Trypanrot	30分後		元氣、静 か	—		50 50	元 氣 死 亡		±
	3日目		元氣なし 稍く静か	±		100	死 亡		±
Vitalrot	30分後	90	元氣	±		60	元 氣		±
	3日目	100	元氣	±		40 100	死 亡 死 亡		±~+
Congorot	30分後	90	元氣不動、器 底に沈む	±		70 30	元 氣 死 亡		±
	3日目	100	元氣	±		100	全部死亡、中 に1~2匹生 けるあり		± (但し±のもの少 しあるも死す)
Japanal Violet Extra	3分後		元氣	—		100			—
	3日目		元氣	—		40 60	元 氣 死 亡		— 世

附記 * %: 全動物に對する%, %を示さざる物は全體同様な狀態である。

II. *Paramecium* 及び *Vorticella* 併用による Azo-apochinin 誘導體の毒性試験に就て Azo-apochinin 誘導體は一般に酸性色素であるが、之に對し P 及び V を用ひて其毒性を検した。4 回の實驗の結果を總括して圖示すれば第 1 圖の様である。一般に死する前は刺 状態となりて動きまわり、後運動鈍くなり器底に靜止し、蟲體は萎縮する。



第 1 圖 P と V により新鮮液毒作用經過の差異を示す
4 回實驗(4/V~7/V 1942)の平均

[附記] 黒色部: 死滅又は不動になれる状態, 白色部: 元氣よく遊泳せる状態

{ 培養液 (14 日間培養) 1.0cc
0.1% 液 (NaOH を加ふ, Car 5 のみは HCl を加ふ)(新鮮液) 0.5cc
($1/10$ N NaOH 又は HCl 15cc を 10cc に入れる)

* 化學構造式に就ては報告(其 4)参照の事

** V: *Vorticella*, P: *Paramecium*

P に對して Azo-apochinin は誘導體は早く麻痺作用を示すも後元氣恢復し, V に對しては其作用發現遅きも後全く死滅せしめるが, 類鹽基の作用が腦に早く現はれ早く消退し, 酸性色素が酸性個所に遅く現はれ長く止まる事と比較して, Azo-apochinin 誘導體が P に對しては類鹽基様に, V に對しては酸性色素様に反應して同一物が對稱の如何により二様に働く事を見るのは興味ある事である。

III. 染色性と毒性 大體に於て染色性・毒性は平行するも、必ずしも一致ない事は第 4 表の如くである。

之より見れば染色は殺細胞機構の一つの要素たる可きも、染色したりして其力を發揮せざる事あり。然も鹽基性色素は鹽基性對稱物に對し、又酸性色素は酸性對稱物に對して其殺細胞力・染色力・平行し、反對に酸性色素が鹽基性對照物に對し、又鹽基性色素が酸性對稱物に對しては染色するも其效力を發揮せざる事は、かかる弱い殺細胞力の場合には何か一般的に兩者に共通なる殺細胞性要素を考ふるよりも、一般的

第 4 表

	P	V
Neutralrot	◎直ちに核の周囲染色し、染色と比例して死す。	直ちに食胞染色し、染色と比例して死するもの多きも、数時間後食胞のみ染色強度なるも活動するものあり。
Trypanblau	染色せず、元氣なし、濃度濃き時は染色して死す。	◎数時間後に到るも染色區々なるも(體中央染色、食胞不染)、強染せるものは死し、毒性は染色程度に平行す。
Car* 1~13 (第1圖參照)	始め彌蔓性に染色して不動となるも、数時間後染色は強度となりて然もよく活潑に動く。	◎染色は彌蔓性にてPより遅きも染色の進行と共に死す。

附記 * Azo-apochinin 誘導體に假りに Car と名付け番號を附した。

には殺細胞力なくも、唯之が特殊に結合した場合には對者に対して生活に惡結果を與へて以て殺細胞性に働く云ふ風にも考へられる。之に就ては Kuhn (1930) 等が似た考を述べてゐる。

IV. 調製液の新舊に就て 調製液の新舊により效力に差があるので檢した(第5及

第5表 Car 5 に就ての實驗(25/IV 1942)

培養液(14/IV 培養開始)	1.0cc
Car 5 0.1% (粉末に稀 HCl 2cc を加へ)	2 gtt.
$1/10$ N HCl	1 gt.

薬液調製日	薬液付加後 Vorticolla 死亡迄の時間
新鮮液 (25/IV)	2'~2'30''
2日目液 (24/IV)	60''
3日目液 (23/IV)	3'~5'
最古液 (22/IV)	40'

第6表 Car 11 に就ての實驗(27/IV 1942)

培養液(14/IV 培養開始)	1.0cc
Car 11 0.1% 液 ($1/10$ N NaOH 1.0cc を蒸留水 9.0cc に加へて溶解す)	1.0cc
$1/10$ N HCl	3 gtt.

薬液調製日	薬液附加後の時間			
		30 分 後	60 分 後	120 分 後
新鮮液 (27/IV)	V	$1/4 \sim 1/3$ 死亡	$1/2$ 死亡	全部死亡
	P	衰弱	全部死亡	
2日目液 (26/IV)	V	$1/2 \sim 1/3$ 死亡	$3/4$ 死亡	全部死亡
	P	生存	全部死亡	
3日目液 (25/IV)	V	$1/10$ 死亡	$1/8$ 死亡	$1/8$ 死亡
	P	生存	生存	生存

第7表 新鮮液に對する2日目液の毒力増減表

		白 色 瓶		褐 色 瓶	
		P	V	P	V
Car	1	不 變	不 變	不 變	不 變
	2	不 増	不 變	不 減	不 減
	3	不 増	不 變	不 變	不 變
	4	不 増	不 變	不 減	不 變
	5	不 増	不 變	不 減	不 減
	6	不 増	不 減	不 減	不 増
	7	不 増	不 變	不 増	不 増
	8	不 増	不 變	不 變	不 變
	9	不 増	不 變	不 減	不 減
	10	不 減	不 變	不 減	不 減
	11	不 變	不 變	不 減	不 減
	12	不 變	不 變	不 減	不 減
	13	不 減	不 減	不 減	不 變
鹽酸 Chinin		不 變	不 變	不 變	不 變

總 括

1) 今迄の毒力の検査の對稱物は鹽基性培養基に生育する關係上鹽基性即ち陰性に帶電してゐるので、鹽基性即ち陽性帶電の藥物檢定には良きも、酸性即ち陰性帶電の藥物の檢定には不適當である。

2) 後者の目的の爲めには酸性培養基に生育する乳酸菌が考へらるゝも、其生死が直ちに判斷出來ないので不適當である。

3) Vorticella (V) は溝中より容易に手に入り、活潑なる運動性を示し、然も酸性色素にのみ染色し、共存する Paramecium (P) が鹽基性色素にのみ染色するにより、兩者を用ひて酸性及び鹽基性色素の毒性を比較し得る。

4) 之によればVに對しては酸性色素は鹽基性色素より毒力強く、Pに對しては鹽基性色素は酸性色素より強い、従つて從來の方法たるP其他の陰性帶電の微生物を以て酸性色素の毒力を檢して、之が鹽基性色素より其毒力が少い事を見る事は再検討を要する。

5) P及びVを用ひてAzo-apochinin誘導體の毒力を檢したが、Pに對しては早く麻痺作用を示し、後恢復し、Vに對しては其作用發現遅きも永久的に死滅せしめる。之によれば一種の藥物が對稱により或は類鹽基様に、或は酸性色素様に作用し得る事を見る。

6) 染色の毒性・染色程度の毒性は鹽基性色素と鹽基性對稱物、酸性色素と酸性對稱物との間に於ては平行するも、互に其對稱を交換せる場合に於ては必ずしも一致せず、細く染色せるも活潑に動く事が多い。之によれば、此様な弱い殺細胞性藥物の

場合には、共通な毒作用を有するものがあつて、之が結合するによりて殺細胞力を發揮するを考へるよりも、本來無害に近きものが、特異な結合の時にのみ殺細胞力を發揮するの力を發揮する如くに見える。

7) 調製液の新舊 Azo-apochinin 誘導體はVに對し2日目液最も強く、Pに對しては第1日目液最も強い。

8) 保存液の日光との關係 白色瓶に入れたる2日目液はPに對する毒性増し、Vに對しては不變、褐色瓶に入れたる2日目液はP及びVに對し共に毒性減少する。即ち褐色瓶に保存すれば白色瓶よりも毒力の減少を示してゐる。

終りに臨み田村、東、小林三教授の御懇篤なる御指導を感謝する。

文 獻

- 1) 秋葉朝一郎、田中種、藥學領域の微生物學。(昭15)。
- 2) 橋田雅人、癌。35, 152 (昭16)。
- 3) 天野重安、橋田雅人、癌。35, 296 (昭16)。
- 4) Eric Boyland, B. J. 34, 1196 (1940)。
- 5) 小野伊久馬、小野勝造、内外動物原色大圖鑑。XIII. p. 68 (昭12)。
- 6) 木村康、組織培養の研究。p. 151 (昭5)。
- 7) R. Kuhn, Die Chemie 55, 1 (1942)。
- 8) 小林六造、簡明臨牀細菌學。p. 59 (昭3)。
- 9) 篠崎芳郎、日本微病學誌。31, 955 (昭12)。
- 10) 澁谷魂、稻葉眞理、日本病理學會誌。23, 691 (昭8)。
- 11) 鈴木健太郎、宮尾定信、日本病理學會誌。23, 671 (昭8)。
- 12) 祖父江勘文、癌。35, 391 (昭17)。
- 13) 祖父江勘文、癌。38, 419 (昭19)。
- 14) 田中秋三、癌。30, 482 (昭11)。
- 15) 田中秋三、坪井澄也、癌。35, 346 (昭15)。
- 16) 多田雷之助、齒科學報。37, 1 (昭7)。
- 17) 田中貢、Tohoku Journal of exp. Med. 18, 482 (昭7)。
- 18) 鷗崎範太郎、日本微病學誌。30, 685 (昭11)。
- 19) 鐵本總吾、日本農藝化學會誌。16, 297, 1217 (昭15)。
- 20) 戸田忠雄、日本病理學會誌。21, 1771 (昭2)。
- 21) 野手雅信、日本病理學會誌。35, 2788 (昭5)。
- 22) 服部銈三、日本微病學雜誌。24, 71 (昭5)。
- 23) 花岡鶴三郎、W. Schulemann, 臨牀醫學。3, 997 (大4)。
- 24) H. Führer, Heffter's Handbuch d. exp. Pharmakolog. I, 1202 (1923)。
- 25) 政山龍徳、横山愼平、中塾就廣、野田邦廣、癌。35, 300 (昭16)。
- 26) Th. Wagner-Jauregg, Naturwissenschaften. 20, 30, 335 (1943)。

血粉飼與による肝癌生成の抑制, 特に肝臓カタラーゼ
の意義に就て

中原 和 郎, 福 岡 文 子

癌 研 究 所

(昭和 19 年 7 月 27 日 受 付)

**Inhibition of Liver Cancer Production by Blood Meal Feeding,
with Special Reference to the Significance
of Liver Catalase***

Waro Nakahara and Fumiko Fukuoka

(Laboratories of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo.)

(Received July 27, 1944)

In a previous paper¹⁾ we demonstrated a parallelism existing between the catalase activity of liver tissue and the production and inhibition of liver cancer. We first discovered that liver feeding, which is highly efficient in inhibiting the liver cancer production, increases the catalase activity of liver tissue in normal rats. We next found that the catalase activity of liver tissue is progressively decreased in the course of liver cancer production by butter yellow and that the liver cancer tissue produced is almost free from catalase activity. Finally, it was observed that liver feeding effectively prevented the reduction of catalase activity concomitant with the inhibition of the production of liver cancer.

These observations, suggestive though they are, do not warrant the conclusion that liver catalase is an important factor in bringing about the inhibition of liver cancer production, since the reduced or increased activity of catalase paralleling respectively the production of liver cancer or its inhibition may possibly be nothing more than accompanying phenomena.

For the purpose of clarifying the significance of the observed behavior of liver catalase it would be of interest to discover an efficient method, other than liver feeding, of increasing the catalase activity of liver and to test its effect upon the experimental production of liver cancer. One highly promising method has been found, namely, the feeding with dried blood meal²⁾.

* Aided by a Scientific Research Encouragement Grant from the Department of Education.

1) W. Nakahara and F. Fukuoka, Gann, Vol. 38, 340 (1944).

2) W. Nakahara and F. Fukuoka, 醫學と生物學 (Medicine and Biology), Vol. 6, July 5 (1944).

Effect of Blood Meal Feeding on the Catalase Activity of the Liver

Blood meal was prepared by simply drying over water bath the blood clot from which all the larger lumps of fibrin were removed, the blood clot being that of horse left over after the separation of serum. The thoroughly dried material was ground into fine powder and was mixed with pulverized unpolished rice at the rate of 10 percent.

A series of normal albino rats were maintained on this mixture, with occasional supply of green vegetables. Three weeks after the beginning of the feeding the rats, 17 in number, were killed and the activity of liver catalase was determined.

For the determination of catalase activity we used a *Battelli-Stern* apparatus. The method of preparing enzyme extract, etc., were the same as in our previous experiments: 0.1 g of liver tissue removed from an exsanguinated rat was thoroughly mashed in a small mortar and was extracted with 10 cc of phosphate buffer solution of pH7, extract being separated by centrifugation, and 0.3 cc of the extract, diluted with 0.7 cc of the same buffer solution, was used for each determination. The cc of oxygen obtained was recalculated into that at the standard condition. The following figures were obtained:—

The results of catalase determinations on the liver tissue of normal rats were given in our previous paper¹⁾. Suffice it to state here that in over 90 percent of these controls the liver catalase activity fell between 3 to 10 cc values as determined by the same method used in the above experiment, the average for 43 controls being 6.3 cc. There would seem to be no doubt that blood meal feeding definitely stimulated the catalase activity of liver tissue.

Rat No.	cc
1	21.4
2	16.0
3	15.3
4	14.6
5	14.4
6	14.2
7	13.1
8	12.2
9	11.7
10	11.4
11	9.9
12	9.8
13	8.5
14	8.5
15	8.3
16	7.1
17	6.9
Average	11.9

Effect of Blood Meal Feeding on the Experimental Production of Liver Cancer

Having found that blood meal feeding increases the catalase activity of the liver, we proceeded to test the effect of blood meal feeding on the production of liver cancer.

In the first two experiments (Exps. I and II) normal albino rats were fed on the mixture of unpolished rice powder 900 g and dried blood meal 100 g, to which was added 0.6 g of dimethylaminoazobenzol, dissolved in a small amount of vegetable oil.

At the end of 150 days all the rats then surviving were killed for examination with the following results:—

	Exp. I	Exp. II
Total no. of rats surviving 150 days	13	10
Liver with small cancer nodule	1 (7.7%)	0
With nodular hyperplasia	1 (7.7%)	0
With localized cirrhotic areas	1 (7.7%)	0
With slightly uneven surface	4 (30.7%)	4 (40.0%)
Liver macroscopically normal	6 (46.1%)	6 (60.0%)

In an additional experiment (Exp. III) the amount of blood meal was reduced, i.e., 50 g blood meal to 950 g unpolished rice powder, otherwise the experimental conditions being the same as before. The liver findings in these experiments were as follows:—

	Exp. III
Total no. of rats surviving 150 days	8
Liver with cancer nodule	0
With nodular hyperplasia	0
With localized cirrhotic areas	0
With slightly uneven surface	3 (37.5%)
Liver macroscopically normal	5 (62.5%)

For comparison we quote the following protocol of a control experiment, carried out exactly as the above three but without the addition of blood meal. This experiment is cited simply as an example of numerous others, which, as well established, demonstrated that liver cancer is produced in 50~100 percent of cases by dimethylaminoazobenzol feeding in the course of 150 days.

Unpolished Rice Control without Blood Meal

Total number of rats surviving 150 days	14
Liver cancer	11 (78.5%)
Liver cirrhotic with nodular hyperplasia	2 (14.3%)
Liver with slightly uneven surface	1 (7.1%)
Liver macroscopically normal	0

We believe that our experiments are adequate to warrant the conclusion that blood meal feeding definitely inhibits the production of liver cancer by dimethylaminoazobenzol.

Behavior of Liver Catalase during the Inhibition by Blood Meal Feeding of Liver Cancer Production

There remains now to be described our observations on the behavior of liver catalase during the inhibition by blood meal feeding of liver cancer production.

A suitable number of rats were taken, at definite periods from 30 to 150 days, from a series of animals carried as a parallel to the first two experiments above described, namely, those maintained on 10 percent blood meal with 0.8 percent dimethylaminoazobenzol, and the catalase activity of the liver was determined according to the method already described. As may be seen from the following table, the inhibition by blood meal feeding of liver cancer production is accompanied by the prevention of the reduction of the catalase activity, which we¹ already demonstrated to occur in the course of the liver cancer production. See also Chart 1.

	30 days	60 days	100 days	150 days
cc	cc	cc	cc	cc
12.9	13.4	12.5	11.6	
10.5	12.4	9.0	10.2	
4.2	11.7	7.8	9.6	
	11.7	7.4	8.7	
	10.7	6.1	8.1	
	8.9	5.4	6.6	
	8.2	4.7	5.0	
	6.0	3.8	5.0	
			4.0*	
			1.6*	
Average	9.2	10.3	7.1	7.0

* Cases with slight nodular hyperplasia.

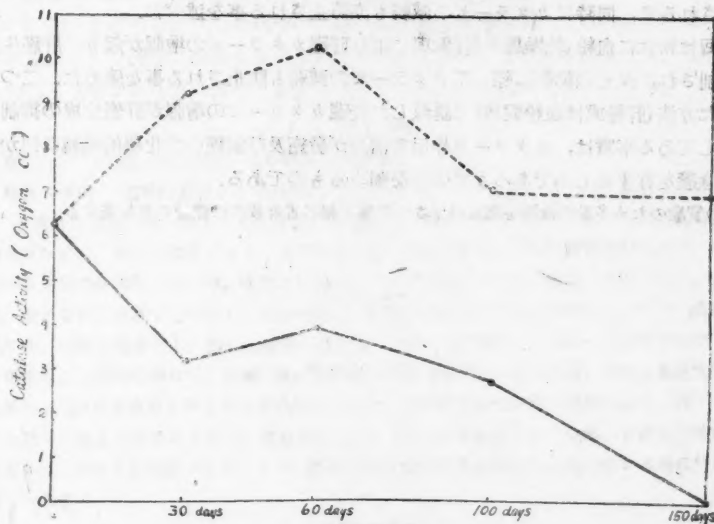


Chart 1. The average changes in the catalase activity of the liver:

- In the course of the production of butter yellow liver cancer.
- - - - - In the course of the inhibition of the liver cancer production by blood meal feeding.

Summary and Conclusion

We demonstrated in the present study that blood meal feeding (1) strikingly increases the catalase activity of liver in normal rats, (2) markedly inhibits the production of liver cancer due to butter yellow, and (3) adequately prevents the reduction of liver catalase which otherwise occurs under butter yellow feeding, closely paralleling our previous observations on the behavior of liver catalase in the inhibition by liver feeding of liver cancer production. That two different methods (liver feeding and blood meal feeding), inhibiting liver cancer production, give rise to the identical reaction of liver catalase strengthens the theory that liver catalase forms an important factor in the biochemical mechanism of carcinogenesis and anti-carcinogenesis.

We wish to thank Professor S. Hosoya of the Government Institute for Infectious Diseases, Tokyo, for the donation of the material for the preparation of blood meal used in the present experiments.

要 旨

バターイエローによる肝癌生成は肝臓飼與によつて強く抑制されるが、我々は前報告に於て此の肝飼與が肝臓カタラーゼ作用を著しく増強する事を見出し、更に肝臓カタラーゼ作用が肝癌生成過程に於て漸次減弱するこゝ、及び肝飼與によつて發癌が抑制されるこゝ、同時にカタラーゼの減弱も亦防止される事を述べた。

今回は新たに血粉(乾燥馬血餅)飼與により肝臓カタラーゼの増強が起り、肝癌生成が抑制され、又その抑制に際してカタラーゼの減弱も防止される事を確めた。二つの異つた方法(肝粉或は血粉飼與)で誘致した肝臓カタラーゼの増強が肝癌生成の抑制と關聯してゐる事實は、カタラーゼ作用の消長が發癌及び制癌の生化學的機轉に何か重要な意義を有するものであらうとの考を強めるものである。

此の實驗のため多量の血餅を御惠與下さつた傳研細谷省吾教授に深謝の意を表する。

壁細胞性胃潰瘍性癌の一部検例 (圖版 XXIX)

大 橋 成 一

東京帝國大學病理學教室 (主任 三田村 篤志 郎 教授)
(指導 三田村 篤志 郎 教授 及び 鈴木 遂 教授)

(昭和 19 年 7 月 27 日 受付)

Ein Sektionsfall von auf Basis eines chronischen Magen- geschwürs entwickeltem Belegzellenkrebs. (Tafel XXIX)

Seiiti Ōhashi

(Pathologisches Institut der Tokyo Kaiserlichen Universität.

Vorstand: Prof. T. Mitamura.)

(Eingegangen am 27. Juli, 1944)

胃潰瘍性癌に關しては Rokitanski 以來 Hauser (1883), Versé (1909), Payer (1910), Stromeyer (1912), Konjeizny (1913), Borrmann を初め、我が國に於ても山極、長與先生、町井氏、伴氏等の研究あるも、其頻度癌發生機序及び其種類等に關しては諸説區々たり。余は最近我が教室に於て胃潰瘍なる病名にて入院し臨牀的に血像に貧血(赤血球 217 萬、血色素(ザアリー) 30%)、有核赤血球及び幼若骨髓細胞(10.8%) 見られ血液病を疑はしめ剖檢の結果、慢性胃潰瘍邊縁部に二次的に發生せる壁細胞性癌にして骨轉移に由來し著明なる血像の變化を來たせる例を経験せり。稀有なるものにして聊か興味あれば茲に其概要を報告し大方の御高教を仰がんこす。

症 例

齊○新○ 43 歳、男、農夫、臨牀診斷 胃潰瘍。

臨牀的事項：遺傳的關係なく嗜好物として酒中等量、煙草、茶、甘味物は非常に好む。患者は 39 歳時胃潰瘍に罹り約 1 ヶ月の醫療にて治癒す、昭和 18 年 1 月 24 日再び突熱吐血(約 1 立) 腦貧血を起し、糞便も黒色となる。食餌療法に依り漸次良轉し、5 月以降胃症狀消失す。然るに同年 9 月勤勞報國隊に参加中、攝食時と無關係なる腹部鈍痛現はれ、糞便の黒色となり、食思不振、顔色蒼白、瘦削するに至る、之を主訴とし昭和 19 年 2 月 3 日本學内科に入院す。當時、平溫平脈、胸部に異常なし。腹部は著明に陷没し、上腹部に壓痛あり、Boas 及小野寺氏壓點何れも陽性なるも腫瘍は觸れず、胃液検査は胃出血の爲成功せず。レ線胃診斷の結果は單純性胃炎像を示し、入院以來吐血少量なるも持續的に見られ、糞便潛血反應は常に強陽性なり。種々保存療法を試みたるも其效果なく衰弱、貧血甚しく、2 月 17 日鬼籍に入る。血像は著明なる貧血及有核赤血球、幼若骨髓細胞の存在を示し、該所見は胃出血の爲か他の血液病の爲か不明に付剖檢に附せられたり。

剖檢的事項

栄養不良なる男屍。皮膚は高度に蒼白、腹腔を開くに腹水なく、胃は輕度擴張し、其小彎部に 2、3 ヶ胃周圍淋巴腺腫脹を認め、同部は纖維性に硬く肝左葉下縁に癒着す。該小指頭大淋巴腺は硬く剖面帶灰色、少しく隆起し紋理不明にして腫瘍轉移なるを思

はしむ。即ち胃前庭小彎部に限局性胃周囲炎及び淋巴腺轉移あり。胃を開くに約30耗の帶黒褐色液狀食物殘滓を容れ、漿膜病竈に相當せる前庭部後壁に横に細長き0.8×0.3厘の潰瘍面を見、其邊緣部は硬く隆起し、境界不明にして定型的肝臓性潰瘍の像なり。其底部は1~2耗にして薄く、表面は帶褐黑色を呈し、潰瘍邊緣部の一部及び爾餘の胃粘膜は一般に肥大し粘膜紋理著明なり。其他の臓器の主要なる所見次の如し。

1. 胃周囲淋巴腺、脾臓頭部周圍淋巴腺及び胆間腺、後腹膜淋巴腺腫瘍轉移。2. 兩側副腎轉移。3. 中等度の鬱血肝及び血鐵素沈著症(980瓦)。4. 輕度の脾臓萎縮及び血鐵素沈著症(80瓦)。5. 中等度鬱血肺及び其兩側上葉の膨脹不全症。6. 大動脈半月瓣閉鎖縁の2ヶの赤褐色疣贅。7. 大灰白腎(左190, 右160瓦)。7. 大腿骨、胸骨及び肋骨骨髓等の彌漫性骨纖維化。8. 全身性瘦削及び著明なる貧血等。

組織學的事項

1. 胃 潰瘍邊緣部の兩側に癌腫を認むるも底部は硝子樣纖維性癒痕組織にして該部には癌組織を認めず、癌胞巢は大小種々あるも、一般に小管狀構造にして、一部分筋層内浸潤部に於ては硬性癌乃至單純癌像を呈す。癌細胞は主として圓形又は多核形、核は多く圓形にして大小不同核質に富み、核小體は1ヶなるも所々核分裂像を少數認む。原形質は多くは緻密なるも、粗なるものも見、Eosin に依り特に赤く著染し *Giemsa* 染色にては藩蔽紅色を呈する緻密顆粒を存し、尙酸性フクシンを以て淡紅色に染まり、其性状は胃壁細胞(Belegzellen) に極めて類似せり。癌組織の擴がり方を見るに、潰瘍邊緣部に限られ、之を中心とし健康胃部に擴がれるものにして噴門部側は癌組織を粘膜下に認め、其附近上皮には輕度の異常粘膜増殖を見る。又幽門側は上皮厚く上皮層のみならず、粘膜下及び深部筋層内の淋巴組織間隙にも癌胞巢あり。潰瘍の所々より多數切片を取り詳細に検査したるも何れも潰瘍邊緣部のみに癌組織限られ該癌浸潤部は噴門側は粘膜下に幽門側は粘膜下及び更に深部に迄擴がり潰瘍底部には認められず。筋層の状態は幽門側に於て粘膜に對し捲き上げ狀(Aufrollung)を示し潰瘍の形は階段狀又は斜位漏斗狀にして恰も潰瘍性癌像を呈せり。然れ共殆ど全周に癌組織を證明する點は *Hauser, Borrmann* 等が所謂 *Ulkuskarneis* の確證として舉げたる所見に相當せざるものなり。潰瘍部以外の胃粘膜は所々高度の肥厚を呈し居るも斯る部に於ても、組織學的に粘膜の癌化を證明せざりき。

2. 肝臓 肝細胞の輕度の萎縮を認め中等度の鬱血像あり。毛細管内に白血球及び骨髄巨核細胞を比較的多數認め、少數乍ら核質網稠密なる大淋巴球樣細胞をも見る。

3. 脾臓 一見細胞成分に乏しき萎縮脾の外觀を與ふるも組織學的には髓質は輕度に増殖し骨髓性幼若細胞の盛なる増生像を見る。即ち骨髓芽細胞、前骨髓細胞、酸嗜好骨髓細胞等より成る造血竈を認む。

4. 諸轉移淋巴結節 轉移癌は皮質淋巴竇内又は髓質中にも一部見られ、癌胞巢は胃と同様小管狀配列をなし其細胞も圓く大にして原形質も Eosin にて著染す。ある者は増殖せる轉移癌細胞の爲、本來の淋巴網狀組織は壓迫せられ、其構造外觀を一變

しあり。

5. 副腎 轉移瘤は皮質に多く、爲に所々出血あり。一部皮膜毛細管内にも同様癌細胞巢を見る。

6. 骨髓 骨髓は廣汎に互り纖維性にして本來の骨髓性諸細胞に乏しく一般に纖維化強く、骨新生をも示し、比較的造血細胞及び硬骨細胞を多數認め、其等の間及び一部纖維性骨梁の間に癌細胞巢を認めたり。

總括並に考按

本例は慢性胃潰瘍即ち肝癌性潰瘍邊緣部より二次的に發生したと考へられる所謂潰瘍性癌の例にして、基底部に癌細胞巢を見ざるも潰瘍全周に癌組織を證明し、此點 *Hauser, Borrmann, Oberndorf, Erhard* 等が潰瘍癌の判定目標とせる所見に一致せざるものなり。この爲第一次潰瘍癌に非ずと云はれざるも其基底部に癌組織なく、且筋層の「捲き上り」は *Fittlerer, Stromeyer, Hauser, Aschoff* 等の云ふ圓形潰瘍の必須條件を満足し、慢性潰瘍を基礎として癌の發生せる事甚だ可能なるを思はしむ。胃潰瘍より癌の發生を見るは *Cruveilhier, Erhard* に依れば癌の遺傳關係ある時なりと云ひ、之に反し *Kokianski, Dietrich* は全く因果關係を示さず癌と潰瘍共存例を報告しあり。本例には癌素因なかりき。Finsterer は胃潰瘍の經過 10 年及 12 年にして剖検に依り潰瘍性癌と判明せる例を報告し、Lebert は 103 例の胃癌を調査し 2 年以上の經過とせる者の中には屢々硬性癌時には潰瘍性癌ありと云ふ。これに對し *Strümpell* も同意しあり。本例は胃潰瘍の臨牀經過 4 年以上の例なり。本例の如き潰瘍邊緣全周に癌組織の見られる状態は、(1)潰瘍邊緣部に多中心性に發癌し連續したるが、(2)邊緣の一部に發癌し、全周に擴がるかとの二つに依らんも、本例の種々の所の切片検査にては多中心性は考へ難く寧ろ邊緣の一部に發癌し、潰瘍小なる爲全周に擴がり、恰も所謂潰瘍性癌に相當せざる例外的所見を呈せるものならん。小潰瘍性癌は屢々本例の如き組織像を呈するやは將來研究を要する所なり。

Konjetzky は潰瘍性癌は概ね硬性癌にして、分化せる腺腫性癌又は乳嘴樣癌を構成せずと云ひたるも *Orator* は之に反對し 12 例中腺腫性癌 4 例、膠樣癌 1 例を見たて述べ、又町井氏は壁細胞性癌を 1 例報告せられたり。本例は夫等の諸報告例と異なり、壁細胞性潰瘍性癌なりしは興味あり。

慢性胃潰瘍邊緣粘膜より癌腫の發生する機序に關し、粘膜の一部の再生的増殖の出現に始まり其異常増殖產物として潰瘍性癌出來るとは *Moskowitz, Hauser, Stromeyer, Orator, 町井, 伴氏* 等の考なるも、本例にては潰瘍邊緣部に異型的上皮増殖を軽度認めたるも、定型的なる癌への移行像は明瞭ならざりき。我が教室にて昨年 3 月 23 日より本年同月同日迄の剖検數 202 中胃癌 17 例、胃潰瘍 1 例にして所謂潰瘍性癌は 1 例 (5.2%) に過ぎざるなり。往時山極先生は胃癌中 41.9% は潰瘍性癌と云はれたるも其後町井氏の研究にて 172 例中 12 例 (6.79%)、伴氏は 450 例中 2 例 (2.0%) 潰瘍性癌を見たと發表せられ次第に其頻度減少しあり。

獨逸に於ける所謂潰瘍性癌の頻度は 71%~0% に互り *Aschoff, V. Hansemann, Henke, Lubarsch, Borrmann, Erhard* 等は稀なるものと考へあり。而して腺細胞胃癌の頻度に關し、本田氏は 66.16% なりと報じたるも町井氏は 302 例中僅かに 3 例 (0.9%) のみ觀察したりと云ひ、内 1 例は壁細胞癌なりきと報告しあるのみにして本例の如き潰瘍癌に見られたる壁細胞癌は稀有なるものなり。又 *Naegeli*, 小宮氏等は悪性腫瘍の骨髓轉移時の血像は有核赤血球の出現、高度の貧血あり白血球は正常か又は増加し屢々骨髓細胞時に骨髓芽細胞の出現あり一見白血病に

似る事ありと云ふも、本例は始より白血球減少し、貧血も高度にして幼若骨髓細胞及有核赤血球の出現を見たり。一應白血病乃至悪性貧血様血像を思はしむるも色素係数1以下なれば悪性貧血は除外せらるゝものなり。

臨牀上悪性貧血様血像を呈するものゝ中に胃癌の骨髓轉移は比較的屢あり。本例も胃潰瘍症狀を4年以上訴へたる悪性貧血様血像例にして剖検の結果上記潰瘍性胃癌の廣汎なる骨髓、淋巴腺及副腎轉移例と判明したるものなり。

結 語

1. 余は43歳の男子にして胃前庭部後壁の小さな慢性潰瘍(0.8×0.3 ㎝)邊緣全周に小管状一部單純癌様構造を呈する癌胞巢を認め基部には之を證明せず、該癌細胞は形態及染色所見上壁細胞に類似大なれば稀有なる壁細胞性胃潰瘍性癌ならんを考ふ。

2. 潰瘍全緣部に癌組織を認めたるは所謂潰瘍癌の要約に反するも、潰瘍小なる時には本例の如き擴がり方を示すものならん。尙研究を要す。

3. 大腿骨其他の骨髓に廣汎なる轉移を來し、骨髓は纖維化し骨新生も認めらる。該骨髓の荒廢を潰瘍性癌部よりの出血の爲特有なる血像(悪性貧血様)を示し脾に代償性造血變化を認めたり。

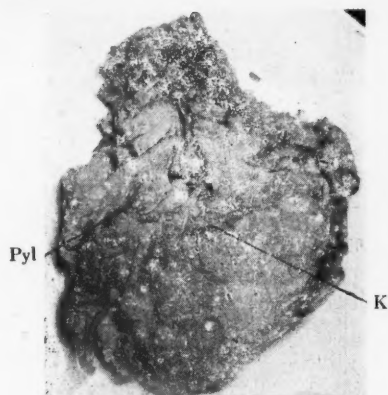
4. 胃周圍淋巴腺及び脾頭部、腸間膜、後腹膜淋巴腺、副腎に轉移を證明せり。

5. 臨牀上長き経過に互り(2年以上)胃症狀ありて血像に有核赤血球及び幼若骨髓諸細胞出現せば一應本例の如き所謂潰瘍癌の骨髓轉移をも考へる要あり。

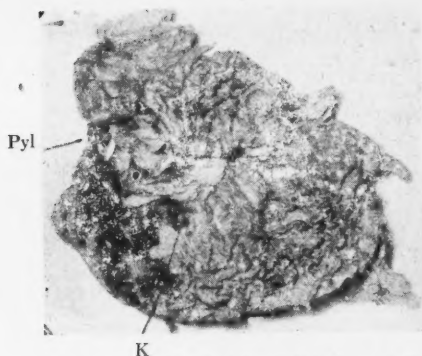
文 獻

- 1) Payer, Pathogenese und pathologische Anatomie d. runden Magengeschwürs. (Verhandl. d. deutsch. gesellschaft f. Pathologie. 1910).
- 2) Payer, Krebsige Entartung des chronischen Magengeschwürs. (Münch. med. Wochenschrift. 1910, S. 1209).
- 3) Konjetzny, Über die Beziehungen der chronischen gastritis mit ihren Folgezuständen und des chronischen Magenulcus zur Entwicklung des Magenkrebs. (Beitrag zur klin. Chirn. 1913).
- 4) Versé, Entstehung von Karzinom aus allem Ulcus ventriculi und bei polyposis ventriculi. (Verhandl. d. deutsch. Gesellschaft f. Pathologie. 1909).
- 5) Habersfeld, Zur Statistik u. Ätiologie des Karzinomes des Magens, der Gallenwege und Bronchien. (Zeitschrift f. Krebsforschung. Bd. 7, 1909).
- 6) Hirschfeld, Beziehungen zum Magengeschwür und Magenkrebs. (Kongre. f. inn. Med. 1902, S. 208).
- 7) Stromeyer, Pathogenese des Ulcus ventricul. Ulcus und Karzinom. (Beitrag z. patholog. Anatomie u. z. allg. Path. Bd. 25, 1912).
- 8) Orator, Beiträge zur Magenpathologie I & II. (Virchow Archiv. Bd. 255, Bd. 256).
- 9) Rothang, Erhard, Über das ulcusculum des Duodeni. (Frankfurtu Zeitschrift f. Pathologie. 1940).
- 10) Otto, Naegeli, Blutdiagnostik und Blutkrankheiten. (Berlin Springer, 1931).
- 11) 本田, 胃癌統計的調査. (癌. 第17年. 第1冊).
- 12) Borrmann, Wachstums- u. Verbreitungswege d. Magencarcinoms von anatomischen und klinischen Standpunkt. (Habilitationsschrift zu Marburg. 1901).
- 13) Borrmann, Diskussion zum Vorträge von Lubarsch-Verhandl. (Deutsch. pathol. Gesellschaft. 1906).
- 14) Häuser, Zur Histogenese des Krebses. (Virch. Archiv. Bd. 138, 1894).
- 15) Moskowicz, Zur Histologie des Ulcus bereiten Magens. (Arch. f. klin. Chir. Bd. 122, 1922).
- 16) Payer, Untersuchungen über d. Ulkuscarcinom d. Magens. (Deutsch. Zeitschrift f. Chirurg. Bd. 168, 1922).
- 17) 町井, 胃癌の病理知見補遺. (癌. 昭4年).
- 18) 伴, 所謂潰瘍性胃癌に就て. (第. 38巻. 2號).
- 19) 小宮, 臨牀血液學.

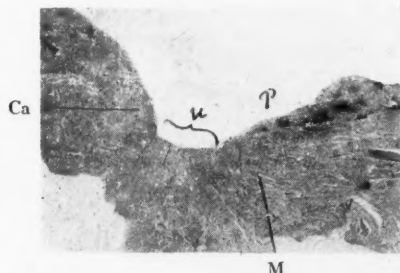
No vol. index. See Contents to each issue.



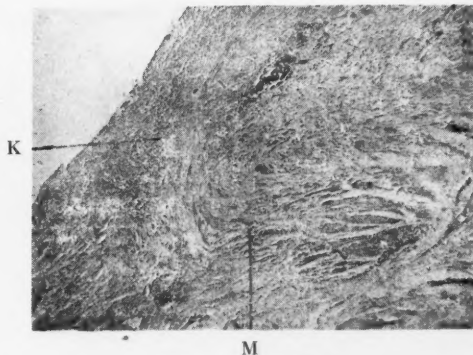
第1圖 潰瘍性胃癌漿膜面
K.....胃周囲炎並淋巴腺轉移
Pyl.....幽門側



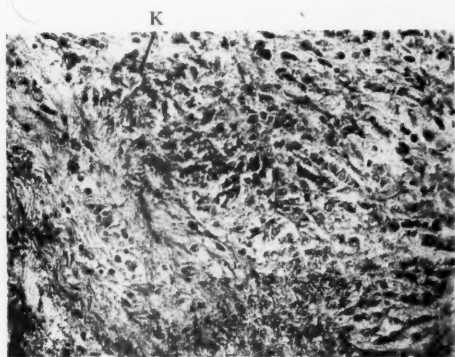
第2圖 胃を開き潰瘍性癌に縦割を加へたる圖
K.....癌部(小さき潰瘍面及邊緣部膀胱部を見る)
Pyl.....幽門側



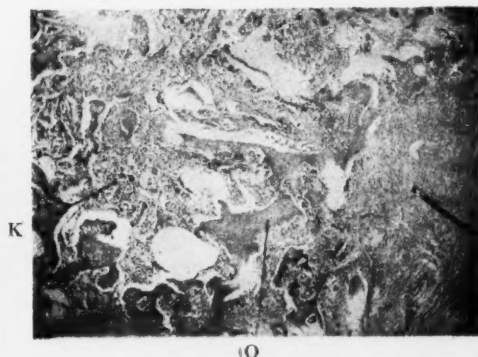
第3圖 潰瘍組織全般像
u.....癌のなき底部
Ca.....癌胞集のある噴門側
P.....癌の見られる幽門側
M.....筋層の「捲き上がり」(Aufrollung)



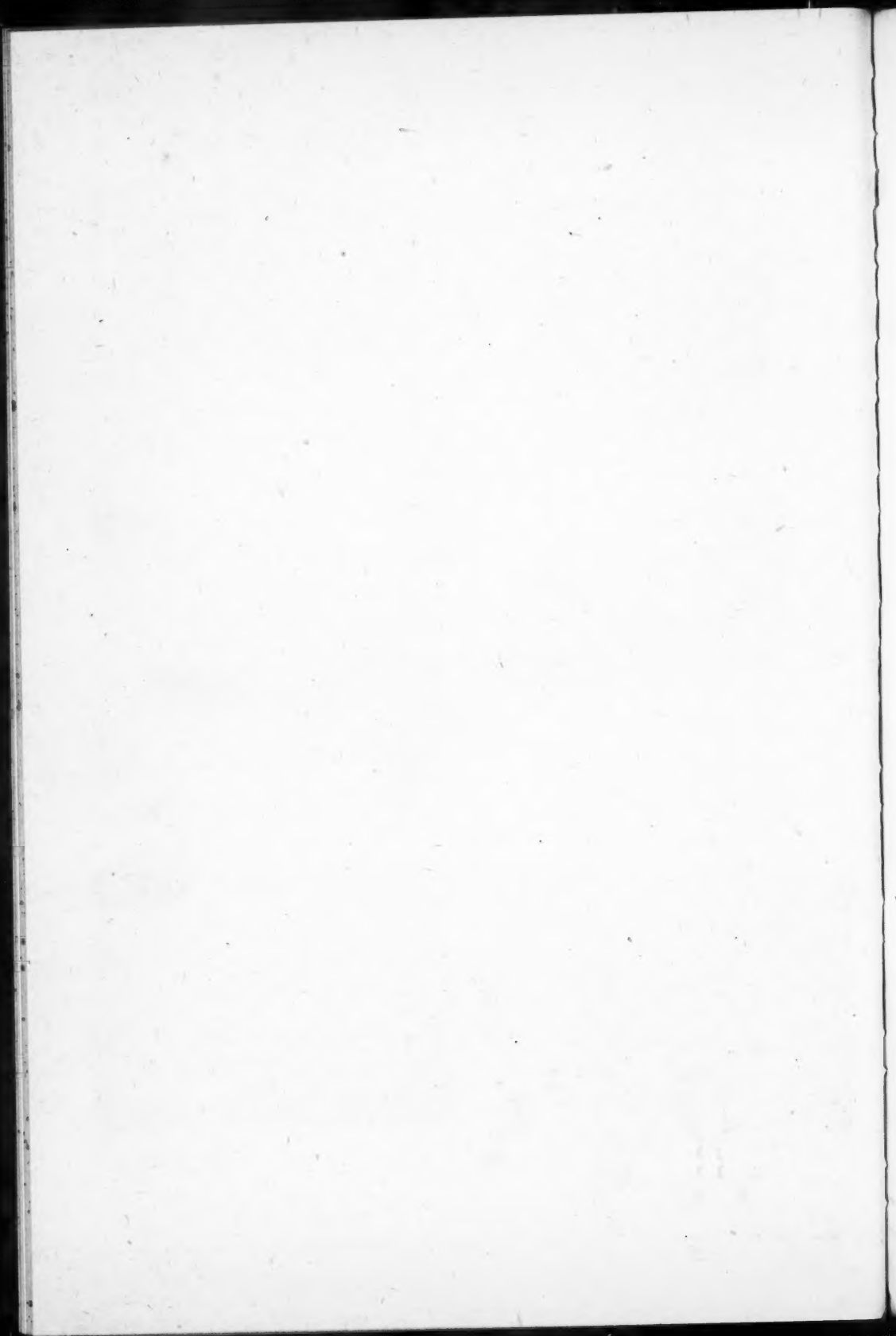
第4圖 幽門側組織像
K.....癌胞集, 一部分筋層内にも侵入しあり(右方)
M.....筋層の「捲き上がり」



第5圖 癌胞集の擴大像(第5圖K部)
(ギムサ染色)
K.....大きな圓形細胞小管狀配列をなす所
(所々に核苗の稠密なる細胞もあり)



第6圖 右大腿骨髓像(ウアン, ギーソン染色)
K.....癌胞集
O.....骨化竈(周圍に造骨及破骨細胞を見る)
F.....纖維化竈



昭和 19 年 10 月 25 日 印刷
昭和 19 年 10 月 30 日 發行

癌 年 6 回 發行

編 著	東京都豊島區西巢鴨2丁目2615番地
行 售	日 本 癌 學 會
	財團 癌 研 究 會
	法人
印 刷 者	東京都本郷區駒込林町172番地
	柴 山 則 常
印 刷 所	東京都本郷區駒込林町172番地
	(東京一三二) 合資 杏 林 舍
	會社
配 給 元	日本出版會々員番號206024
	日本出版配給株式會社
	東京都神田區淡路町2 / 9

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
1100 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637
U.S.A.
TEL: 773-936-5000
FAX: 773-936-5001
WWW.CHICAGO.EDU

